



Synthèse de C-sialosides par samariation réductrice : approches inter- et intramoléculaires

Justine Pezzotta

► To cite this version:

Justine Pezzotta. Synthèse de C-sialosides par samariation réductrice : approches inter- et intramoléculaires. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112094 . tel-01164970

HAL Id: tel-01164970

<https://theses.hal.science/tel-01164970>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Comprendre le monde,
construire l'avenir®



UNIVERSITE PARIS-SUD

Ecole doctorale : chimie de Paris-Sud

Laboratoire de Synthèse de Biomolécules

DISCIPLINE : Chimie organique

Thèse de doctorat

Soutenue le 27 mai 2014 par

Justine Pezzotta

Synthèse de *C*-sialosides par samariation réductrice: approches inter- et intramoléculaires

Composition du jury :

Nadège Lubin-Germain • Professeure
Arnaud Haudrechy • Professeur
Jean-Pierre Praly • Directeur de recherches
Jean-Marie Beau • Professeur
Gilles Doisneau • Maître de conférences

Rapporteur
Rapporteur
Président
Examineur
Directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au Laboratoire de Synthèse de Biomolécules, à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (UMR 8182) de l'Université Paris-Sud, sous la direction du **Dr. Gilles Doisneau**. Je tiens donc à remercier très sincèrement toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser durant ces trois années et qui ont rendu ces moments inoubliables et exceptionnels.

Tout d'abord, je remercie très sincèrement le **Pr. Jean-Marie Beau** pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je garde en mémoire ses nombreux conseils scientifiques et sa grande disponibilité.

J'exprime également ma profonde gratitude à **Gilles Doisneau** avec qui j'ai travaillé durant ces trois années de thèse. Le projet qu'il m'a confié s'est révélé ambitieux et passionnant et je le remercie pour la confiance et l'autonomie qu'il m'a accordées dans mes recherches. Je lui suis également très reconnaissante de m'avoir confié le cours de DEUST qui a réellement été une formidable première expérience de l'enseignement. Au-delà du travail, cela aura été un réel plaisir de le côtoyer tout au long de ma thèse. Je n'oublierai pas les pauses café souvent ponctuées d'humour et de bonne humeur partagés avec lui.

Je tiens à remercier **Nadège Lubin-Germain**, professeure à l'Université de Cergy-Pontoise et **Arnaud Haudrechy**, professeur à l'Université de Reims pour avoir accepté d'évaluer ce manuscrit. Mes remerciements s'adressent également à **Jean-Pierre Praly**, directeur de recherche à l'Université de Lyon 1 pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

Ces trois années n'auraient pas été aussi agréables sans toutes les personnes que j'ai pu rencontrer dans l'équipe du LSB. A commencer par nos permanents : **Dominique Urban** dont la bonne humeur et la personnalité pétillante permettent toujours d'égayer le quotidien. Merci pour toutes les discussions scientifiques ou non que nous avons partagées, pour tes conseils, ton aide et ton soutien. A ces quelques mots, je joins également Hervé pour vous remercier chaleureusement de m'avoir accueillie chez vous durant cet hiver neigeux de 2010 ! Je n'oublierai pas tous ces bons moments et je n'achèterai plus jamais de flammekueche ! Mes remerciements s'adressent également à **Yann Bourdreux**. Même si nous n'avons pas travaillé ensemble, sa disponibilité, son dynamisme et son humour (plus ou moins convainquant) ont rendu les journées de travail très agréables. Merci également pour ce magnifique petit ensemble que j'ai reçu lors de ma soutenance ; je pense que c'est principalement à toi que je le dois ! Un grand merci à **Ludovic Costa** pour son dévouement, sa disponibilité et sa bonne humeur ! Merci pour les fameux rouleaux de scotch, qui ont probablement contribué au succès de mes réactions de samariation !

Je pense aussi aux post doctorants et doctorants qui m'ont accueillie lorsque je suis arrivée dans l'équipe, **Auréli Lemetais**, **Tien Xuan-Le** et **Aurélien Alix**. Je vous remercie sincèrement de m'avoir guidée lors de mes premiers pas au laboratoire et de m'avoir apporté de nombreux conseils scientifiques. Vous avez tout simplement égayé mon arrivée par votre bonne humeur et votre dynamisme. Une pensée particulière pour **Tien**, mon voisin de palliasse et de bureau qui dans toute sa patience et sa générosité m'a enseigné les rudiments de la manipulation du samarium ! J'espère bientôt revoir ton inébranlable sourire à l'occasion d'un périple Vietnamien qui sait ?

Après leur départ, j'ai vu arriver « la relève » ! Tout d'abord notre Libanais national **Dany Frem** avec qui il a toujours été très agréable de discuter et de partager des moments d'humour. Je te souhaite plein de réussite pour la suite et s'il te plaît, d'ici là, ne fais pas sauter le labo avec les explosifs dont l'étude te passionne tant ! Bien sûr, ces trois ans de thèse n'auraient pas été les mêmes sans ma voisine de bureau **Alexandra Gouasmat**. Il y aurait tellement de choses à dire mais il faut pourtant se contenter de quelques mots alors voilà, ce fut un réel plaisir de partager ces deux années avec toi. Nos instants de folie, de danse, de chant et de franche rigolade resteront pour moi inoubliables. Je te souhaite, ma petite « lelex » la plus grande des réussites pour le reste de ta thèse.

Je remercie également tous les stagiaires que j'ai eu le chance de rencontrer pendant ces trois années. **Julien**, **Rinah**, **Julien**, **Gwendal** et **Marine** (ou Maryane la siryane). J'ai vécu avec vous des moments extrêmement sympathiques et chaleureux. Je garde de chacun d'entre vous de merveilleux souvenirs qui ne sauraient être restreints à une seule phrase.

Mes remerciements se tournent ensuite vers tous les membres et amis des autres laboratoires de l'ICMMO : **Stéphane**, **Baptiste**, **Morgan**, **Rodolphe**, **Terry**, **Amélia** et **Freddy**. Vos encouragements, conseils et autre parties de rire resteront gravés dans ma mémoire.

Je remercie vivement **Jean-Pierre** et **Amandine** du service de RMN pour leur disponibilité et leur aide précieuse (et souvent nécessaire) ! Merci à **Delphine** et **Tania** pour avoir réalisé les analyses de spectrométrie de masse ainsi qu'à **Régis** pour les analyses cristallographiques par diffractions des rayons X.

Une petite pensée mais un énorme merci pour notre biologiste préférée **Amel**. Comment oublier nos nombreuses discussions désespérées sur l'avancement de nos projets respectifs ? Tu as été pour moi une alliée de poids et une oreille attentive en toute circonstance. J'ai bien l'intention de venir lever mon verre en ton honneur prochainement, alors accroche toi !

Il ne me reste plus qu'à remercier mes proches, famille et amis, sans qui je n'aurais jamais pu m'engager dans une telle aventure. Mes copines de Belgique bien sur **Caro** et **Caro**. Grâce à moi vous allez être dans l'obligation de retourner à Turnhout même si vous pensiez (espériez) ne plus jamais y remettre les pieds ! Je souhaite plus que tout adresser un immense merci à mes parents **Benjamin** et **Jacqueline** qui m'ont suivie tout au long de ces années d'étude. Vous avez toujours

répondu présent dans les moments difficiles et les périodes de doutes. Ma réussite doit sans conteste beaucoup à votre soutien moral mais également (et pas des moindres) financier. Je ne pourrais jamais assez vous remercier de tous ce que vous avez fait pour moi. A ces remerciements j'associe ma sœur **Fabienne** et mon frère **Olivier**. Merci de toujours répondre présent (je pense notamment à mes nombreux déménagements !). C'est une fierté de faire parti de cette famille !

Finalement, du fond du cœur, je souhaite remercier **Xavier**. Tu as été mon plus beau et fidèle soutien pendant ces derniers mois difficiles malgré la distance. Je n'aurais pas de mots assez forts pour t'exprimer ma profonde reconnaissance. Alors voilà, tout simplement MERCI !

Bref, juste un immense **MERCI** à vous tous qui avez été présents pour moi de près ou de loin pour mener à bien la réalisation de cette thèse. Cela a pu vous sembler anodin mais ça représente vraiment beaucoup pour moi. C'est le véritable aboutissement de toutes ces années d'étude.

Sommaire

Liste des abbréviations	1
Chapitre I : Rôle biologique de l'acide sialique et synthèse de C-sialosides	7
A. L'acide sialique et son implication dans le virus de la grippe	7
A.1. Les acides sialiques	7
A.2. Rôles biologiques	10
A.3. Implication dans le virus de la grippe	11
A.3.1. Introduction	11
A.3.2. Réplication des virus de type A	13
A.3.3. La neuraminidase : Une cible thérapeutique privilégiée	15
A.3.4. Stratégie du laboratoire:	16
B. Synthèses de C-sialosides	18
B.1. Analogues C-glycosylés: généralités	18
B.2. Méthodes de synthèses de C-sialosides	21
B.2.1. Travaux pionniers de Vasella	21
B.2.2. Synthèses de C-sialosides par voie radicalaire	23
B.2.3. Cyclisation électrophile de Schmidt	24
B.2.4. Réarrangement de Claisen-Ireland	26
B.2.5. C-sialylation induite par utilisation d'acides de Lewis	27
B.3. Conclusion	29
C. Synthèse de C-sialosides induites par le diiodure de samarium	30
C.1. Avant-propos : le diiodure de samarium	30
C.1.1. Découverte et préparation	30
C.1.2. Un agent réducteur puissant	32
C.1.3. Utilisation du diiodure de samarium en synthèse organique	35
C.2. Synthèse de C-glycosides promue par SmI_2	36
C.2.1. Cyclisations radicalaires	37
C.2.2. Réactions de couplage anionique	40
C.3. Synthèse de C-sialosides : couplages de type Reformatsky	42
C.3.1. Avant-propos : la réaction de Reformatsky	42
C.3.2. SmI_2 dans les couplages de Reformatsky	44

C.3.3.	Application à la synthèse de C-sialosides	47
D.	Conclusion et présentation du projet	54
Chapitre II : Synthèse de C-sialosides à partir de dérivés amides de l'acide sialique		57
A.	Introduction	57
B.	Résultats personnels	60
B.1.	Synthèse des précurseurs amides	60
B.2.	Essais préliminaires de couplage de Reformatsky avec la cyclohexanone	62
B.3.	Détermination de la configuration du centre anomère	63
B.3.1.	Méthodes décrites dans la littérature	63
B.3.2.	Application à un C-sialoside modèle	65
B.3.3.	Mesure de la constante de couplage $^3J_{C1-H3ax}$ RMN J-HMBC	66
B.3.4.	Détermination de la configuration des produits de couplage	68
B.4.	Extension de la méthode à d'autres cétones	69
B.4.1.	Cétones cycliques	69
B.4.1.a.	Réactions de couplage	69
B.4.1.b.	Détermination de la sélectivité	70
B.4.1.c.	Cas particulier d'une cétone prochirale	71
B.4.2.	Couplage avec la pentan-3-one	74
B.5.	Réaction de samariation réductrice en série aldéhyde	77
C.	Conclusion	79
Chapitre III : Synthèse d'un motif spirolactonique anomère de Neu5Ac		83
A.	Synthèse de sialylspirolactones	83
A.1.	Le motif spirolactonique	83
A.2.	Les dérivés sialylspirolactones	84
A.2.1.	Synthèse de O-sialylspirolactones	85
A.2.2.	Synthèse de C-sialylspirolactones	86
A.3.	Couplages intramoléculaires de type Reformatsky : Une nouvelle méthodologie de synthèse de sialylspirolactones	87
B.	Synthèse de précurseurs communs aux réactions de cyclisation	88
B.1.	Synthèse du précurseur acétate	89
B.2.	Synthèse du précurseur phénylsulfone	89
B.3.	Synthèse du précurseur 2-thiopyridyle	90
C.	Synthèse de sialylspirolactones par réactions de substitution nucléophile	94
C.1.	Travaux antérieurs	96

C.2.	Synthèse de dérivés phénylsulfone et réaction de cyclisation	97
C.3.	Synthèse de dérivés 2-thiopyridyle	100
C.3.1.	Etude de la réaction d'estérification sur un substrat modèle et application aux molécules d'intérêt	100
C.3.2.	Formation de cycle à 7 chaînons.	102
C.3.3.	Synthèse de dérivés amides	105
D.	Synthèse de sialylspirolactones par réactions d'addition ou addition/élimination	107
D.1.	Avant propos	107
D.2.	Piège anionique de type ester	110
D.2.1.	Réactions de cyclisation au départ du précurseur acétate	110
D.2.1.	Réactions de cyclisation au départ du précurseur phénylsulfone	112
D.3.	Piège anionique de type aldéhyde	114
D.3.1.	Réactions de cyclisation au départ du précurseur acétate	114
D.3.2.	Réactions de cyclisation au départ du précurseur 2-thiopyridyle	116
D.1.	Piège anionique de type cétone	119
D.1.1.	Premier essais de couplage au départ des précurseurs acétate et 2-thiopyridyle	119
D.1.2.	Application à d'autres cétones	123
E.	Conclusion et perspectives	125
	Chapitre IV : Synthèse sélective de β-C-sialosides	129
A.	Introduction	129
A.1.	Les sialyltransférases	129
A.2.	Les lactones-1,4 et 1,7 de l'acide sialique	133
A.3.	Objectifs et approche synthétique	135
B.	Résultats et discussions	136
B.1.	Réactions de couplage au départ du précurseur acétate	136
B.1.1.	Synthèse du précurseur porteur d'un groupement réductible acétate	136
B.1.2.	Première réaction de samariation avec la cyclohexanone	137
B.1.3.	Optimisation des réactions de couplage	139
B.1.4.	Optimisation des réactions de couplage avec la cyclobutanone	141
B.1.	Réactions de couplage au départ du précurseur carbonate	144
B.1.1.	Synthèse du précurseur porteur d'un groupement réductible carbonate	144
B.1.2.	Réaction de samariation réductrice	145
B.2.	Synthèse d'autres précurseurs pour la réaction de couplage	146
B.2.1.	Déprotection du groupement Cbz	146
B.2.2.	Fonctionnalisation par le groupement 2-thiopyridyle	146
B.2.3.	Fonctionnalisation sous forme d'ester picolinique	148
B.2.4.	Fonctionnalisation sous forme de xanthate	149
B.2.5.	Fonctionnalisation sous forme de tosylate	150

B.3.	Réaction de samariation réductrice par réduction de l'ester picolinique et du groupement tosylate	151
B.4.	Aspects mécanistiques	152
C.	Conclusions et perspectives	154
	Conclusion générale	159
	Références bibliographiques	165
	Experimental part	177
A.	Generality	177
A.1.	Reagents and solvents	177
A.2.	Chromatography technologies	177
A.3.	Analysis instrumentation	178
B.	General procedures	179
C.	Experimental part of chapter II	183
D.	Experimental part of chapter III	207
E.	Experimental part of chapter IV	263

Liste des abréviations

ACN : acétonitrile
AIBN : azobisisobutyronitrile
All : allyle
ARN = RNA : acide ribonucléique
mARN : acide ribonucléique messenger
siARN : small interfering RNA
Asn : asparagine
Ax : axial
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
BOP : Benzotriazole-1-yl-oxy-tris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bz : benzoyle
Cat : catalytique
Cbz = Z : carboxybenzyle
CCM : chromatographie sur couche mince
CMP : cytidine monophosphate
Conv.: conversion
Cy : cyclohexyle
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC : dicyclohexylcarbodiimide
DCE : 1,2-dichloroéthane
ddd : doublet de doublet de doublet
DMP : périodane de Dess Martin
DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DCM : dichlorométhane
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMAP : 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
DMF : diméthylformamide
DPPA : azoture de diphénylphosphoryle
E : électrophile
EDCI : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
eq. : équivalent

Liste des abréviations

éq. : équatorial
ESI : electro spray ionisation
Fuc : fucose
Glc : glucose
Gal : galactose
Gln : glutamine
Glu : acide glutamique
Gly : glycine
COSY : correlated spectroscopy
HA : hémagglutinine
Hal : halogène
His : histidine
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA : hexaméthylphosphoramide
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation
Im : imidazole
KDN : acide 3-déoxy-D-*glycéro*-D-*galacto*-2-nonulo-pyranosique
KDO : acide 3-déoxy-D-manno-2-octulopyranosique
LDA : diisopropylamidure de lithium
Leu : leucine
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LG : leaving group
M : métal
MNST : 1-(mesitylène-2-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazole
MP : *para*-méthoxyphényle
Ms : mésyle
MS : spectrométrie de masse
NA : neuraminidase
NBS : *N*-bromosuccinimide
Neu5Ac : acide *N*-acétylneuraminique
NOE : nuclear Overhauser effect
NOESY : nuclear Overhauser effect spectroscopy
Nu : nucléophile
OMS : organisation mondiale de la santé
PCC : chlorochromate de pyridinium
Pic : picolinique
Piv : pivalate

Liste des abréviations

PMB : *para*-méthoxybenzyle
Ppm : partie par millions
P : groupement protecteur
Py : pyridine
r.d. = rapport diastéréoisomérique
RMN = NMR : résonance magnétique nucléaire
RX : rayons-X
S : substrat
Ser : sérine
Siglec : sialic acid binding immunoglobulin-like lectins
S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2
ST : sialyl transférase
t.a. : température ambiante
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TCBzCl : chlorure de 2,3,6-trichlorobenzoyl
TCT : 2,4,6-trichlorotriazine
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpiperidin-1-yl)oxy
TES : triéthylsilyle
Tf: trifluorométhanesulfonyl
Tfa : trifluoroacétate
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
Thr : thréonine
TLC : thin layer chromatography
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMS : triméthylsilyle
TMU : 1,1,3,3-tétraméthylurée
TOCSY : Total Correlation Spectroscopy
Tol : tolyle
Try : tryptophane
Tyr : tyrosine
Ts : toluènesulfonyl
UV : ultraviolet

Chapitre I :

Rôle biologique de l'acide sialique et synthèse
de *C*-sialosides

Chapitre I : Rôle biologique de l'acide sialique et synthèse de C-sialosides

A. L'acide sialique et son implication dans le virus de la grippe

A.1. Les acides sialiques

Chez les vertébrés, les chaînes oligosaccharidiques présentes à la surface des cellules, sont majoritairement composées de sucres à 5 ou 6 atomes de carbone. Une exception existe cependant avec les acides sialiques.

A la fin des années 30 et au début des années 40, Blix¹ et Klenk² sont chacun parvenus à isoler ce que l'on découvrira par la suite être le premier dérivé de la famille des acides sialiques. C'est en 1936, à partir de salive bovine que Blix est parvenu à détecter ce nouveau composé qu'il a nommé « acide sialique » d'après le grec *sialos* (la salive); quant à Klenk, c'est 5 années plus tard et dans des glycolipides extraits du cerveau humain qu'il a fait la même découverte. Il a choisi de désigner ce composé, porteur d'une fonction acide et amine « acide neuraminique » (neuro, amine, acide). Ainsi, les termes « acide sialique » et « acide neuraminique » portent les marques de leur découverte.

Même si la première description de ce sucre remonte à 1936 il aura fallu près de 30 ans pour déterminer sa structure, cela dû à l'absence d'instruments d'analyses adaptés. Aujourd'hui, cette molécule est parfaitement connue et de nombreux dérivés ont pu être isolés et identifiés. On parle alors des acides sialiques comme d'une famille de monosaccharides complexes constitués d'un squelette à 9 atomes de carbone et porteur d'une fonction acide carboxylique en position 2 et d'une fonction amide en position 5 (Figure 1).

¹ G. Blix, **1936**, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.*, 240, 43

² E. Klenk, **1941**, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.*, 268, 50

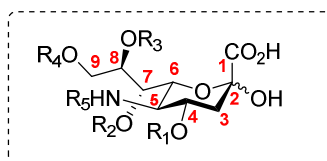


Figure 1: Structure des acides sialiques

Ils sont très largement répandus dans la nature, principalement chez les vertébrés et les bactéries.³ Avec plus d'une cinquantaine de dérivés naturels aujourd'hui identifiés, les acides sialiques présentent une très grande diversité structurale. Ce sont les modifications des groupements fonctionnels $-NH_2$ et $-OH$ portés par les carbones C4, C5, C7, C8 et C9 qui sont à l'origine d'une telle pluralité. On rencontre ainsi, des acides sialiques acétylés, lactoylés, phosphatés, sulfatés ou encore méthylés.⁴

Parmi tous ces dérivés naturels, il en existe trois plus couramment rencontrés que les autres (Figure 2). Il s'agit de l'acide *N*-acétyl-neuraminique (couramment abrégé Neu5Ac), de son homologue désaminé l'acide 2-céto-3-désoxynonulosonique ou acide 3-désoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulo-pyranosique (KDN) et enfin de l'acide *N*-glycolylneuraminique (Neu5Gc).

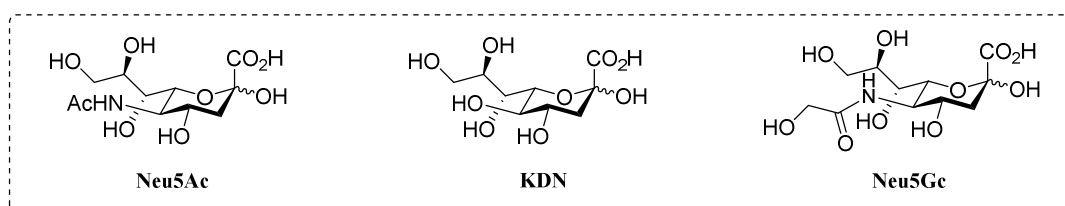


Figure 2: Acides sialiques les plus courants

Les glycoconjugués naturels des acides sialiques existent exclusivement sous la configuration α , à l'exception des sucres nucléotides cytidines monophosphate-Neu5Ac (CMP-Neu5Ac) qui possèdent un centre anomère β , ceux-ci seront d'ailleurs discutés dans le chapitre IV.

Parce qu'il est le sucre le plus répandu de cette famille, le terme « acide sialique » est communément attribué à l'acide *N*-acétyl-neuraminique (à l'heure actuelle on ne connaît aucune espèce de mammifère qui n'en soit pas porteur). Il est sous forme pyranose et adopte une conformation chaise 2C_5 . En nomenclature officielle, ce composé est désigné comme l'acide 5-acétamido-3,5-didésoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosique et peut être représenté selon le modèle de Fischer suivant (Figure 3).

³ *Sialic Acids: Chemistry, Metabolism and Function*, Ed.: R. Schauer, Springer, Vienna, **1982**; Cell Biology Monograph series, Vol 10

⁴ T. Angata, A. Varki, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 439

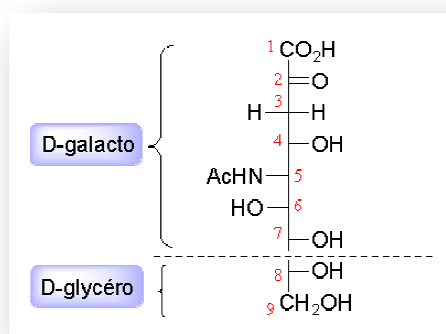


Figure 3: Représentation de l'acide sialique selon le modèle de Fischer

En se basant sur cette représentation, l'anomère α est défini comme étant celui dont le groupement hydroxyle anomère et le groupement hydroxyle le plus proche du centre stéréochimique engagé dans la formation du cycle (ici, OH-7) se trouvent du même côté et inversement pour l'isomère β . Les dessins et représentations dans l'espace correspondants sont représentés ci-dessous.

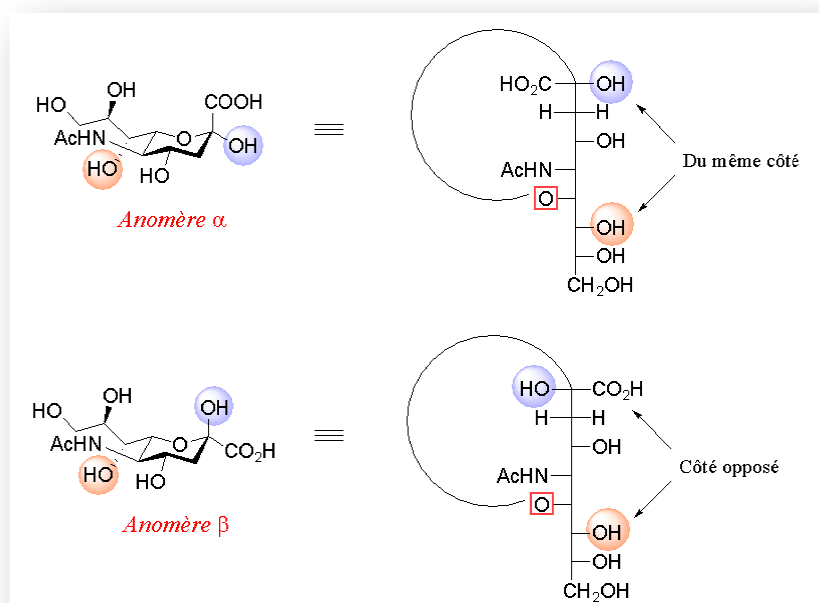


Figure 4: Anomères α et β de l'acide sialique

Il existe également un autre sucre très proche de l'acide sialique à la fois d'un point de vue structural et biosynthétique. Il s'agit du KDO (acide 2-céto-3-désoxyoctulosonique ou acide 3-désoxy-D-manno-2-octulopyranosique) qui est un acide ulosonique à 8 atomes de carbone (Figure 5).⁵ On le retrouve au sein de systèmes vertébrés mais aussi en tant que composant essentiel des

⁵ L. Cipolla, L. Gabrielli, D. Bini, L. Russo, N. Shaikh, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1618

liposaccharides des bactéries. Contrairement à l'acide sialique il adopte préférentiellement une conformation 5C_2 .

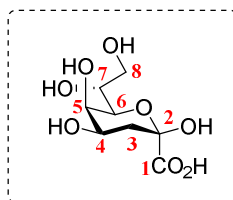


Figure 5: Structure du KDO

Au cours de notre étude, nous nous sommes exclusivement intéressés à l'acide *N*-acétylneuraminique Neu5Ac et à ses dérivés. Ainsi, parmi la grande famille des acides sialiques seules les propriétés liées à ce sucre seront développées.

A.2. Rôles biologiques

Au sein des organismes vivants, l'acide sialique est principalement rencontré chez les mammifères et les bactéries.^{3,4} Les organismes procaryotes l'expriment majoritairement en tant qu'unité monomérique des polysaccharides membranaires. A l'inverse, chez les espèces animales il occupe une place hautement stratégique: la position terminale des chaînes oligosaccharidiques de surface des cellules (Figure 6). De par cette situation particulière l'acide sialique est impliqué dans de nombreux processus de reconnaissance,⁶ ce qui entraîne d'importantes répercussions en biologie cellulaire.^{3,7,8}

En effet, l'acide sialique joue un double rôle: il peut masquer des sites de reconnaissance,⁹ ou au contraire servir de ligand¹⁰ pour une protéine qui le reconnaît spécifiquement. Ce deuxième aspect qui est probablement son rôle le plus important, fait de lui un site de reconnaissance privilégié entre autre pour les virus et les bactéries pathogènes ou non (Figure 7).

⁶ A. Varki, *FASEB J.* **1997**, *11*, 248

⁷ (a) C. Traving, R. Schauer, *Cell. Mol. Life Sci.*, **1998**, *54*, 1330-1349 (b) R. Schauer, *Glycoconj. J.* **2000**, *17*, 485

⁸ A. Bianco, C. Melchioni, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2002**, *27*, 103

⁹ R. Schauer, *Trends Biochem. Sci.* **1985**, *10*, 357

¹⁰ S. Kelm, R. Schauer, *Int. Rev. Cytology* **1997**, *175*, 137

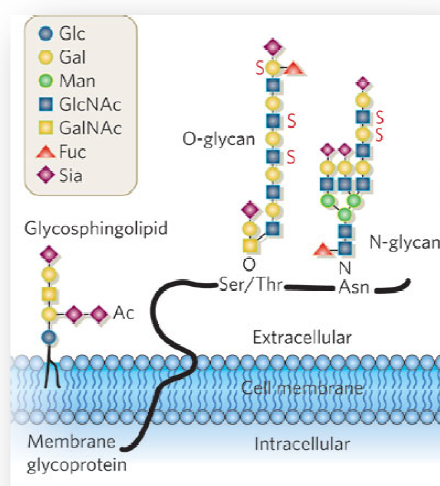


Figure 6: Position terminale des acides sialiques sur les chaînes oligosaccharidiques.¹¹

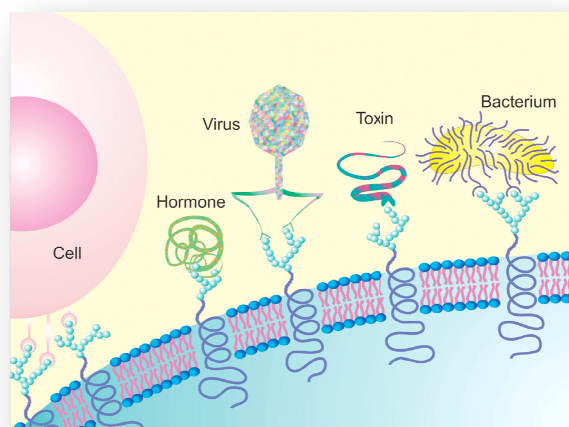


Figure 7: L'acide sialique comme ligand biologique.¹²

Il est évident que le rôle de l'acide sialique ne se limite pas à la propagation d'infections diverses, c'est un élément essentiel pour l'organisme. Parmi de nombreux exemples, il est possible de citer les protéines transmembranaires désignées « Siglec » pour « sialic acid binding immunoglobulin-like lectins ». ¹³ Ces lectines, spécifiques des acides sialiques chez les mammifères peuvent être associées à divers processus biologiques tels que le renouvellement des cellules sanguines, le développement neuronal et le système immunitaire. ¹⁴

A.3. Implication dans le virus de la grippe

A.3.1. Introduction

Comme il a été expliqué dans le paragraphe précédent, l'acide sialique joue un rôle prépondérant dans la propagation d'infections notamment celles des virus grippaux. ¹⁵

¹¹ A. Varki, *Nature* **2007**, 446, 1023

¹² F. Lehmann, E. Tiralongo, J. Tiralongo, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, 63, 1331

¹³ (a) P. R. Crocker, E. A. Clark, M. Filbin, S. Gordon, Y. Jones, J. H. Kehrl, S. Kelm, N. Le Douarin, L. Powell, J. Roder, R. L. Schnaar, D. C. Sgroi, I. Stamenkovic, R. Schauer, M. Schachner, T. K. van den Berg, P. A. van der Merwe, S. M. Watt, A. Varki, *Glycobiology* **1998**, 8, v (b) S. Pillai, I. A. Netravali, A. Cariappa, H. Mattoo, *Annu. Rev. Immunol.* **2012**, 30, 357

¹⁴ (a) P. R. Crocker, J. C. Paulson, A. Varki, *Nature Reviews Immunology* **2007**, 7, 255 (b) S. Kelm, R. Schauer, P. R. Crocker, *Glycoconj. J.* **1996**, 13, 913

¹⁵ Site de l'OMS : <http://www.who.int/topics/influenza/fr/>

De la famille des Orthomyxoviridae, les trois types de virus grippaux connus A, B et C, constituent le genre *Influenzavirus*.¹⁶ Contrairement aux types B et C dont l'Homme est le principal hôte naturel, on rencontre les virus de type A chez de nombreuses espèces animales et plus particulièrement chez les oiseaux (poules, canards, poules d'eau...).

Parmi ces trois catégories de virus grippaux, c'est le type A qui présente le plus grand pouvoir pathogène. Il est d'ailleurs le seul à être subdivisé en deux sous-types qui se réfèrent à ses glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Ainsi, 16 sous types de HA (H1 à H16) et 9 sous types de NA (N1 à N9) ont aujourd'hui été identifiés.¹⁷

Les oiseaux sont considérés comme un réservoir naturel du virus *Influenza* puisqu'ils expriment tous les sous-types HA et NA cités ci-dessus. La diversité génétique présentée par ces espèces peut alors conduire à l'émergence de nouvelles pandémies, ce qui au regard de l'histoire du XX^{ème} siècle, pourrait s'avérer désastreux.

En effet, trois grandes pandémies grippales ont marqué ce siècle, la plus tristement célèbre étant probablement la « grippe espagnole » qui fut responsable de plus de 20 millions de morts (Figure 8).¹⁸

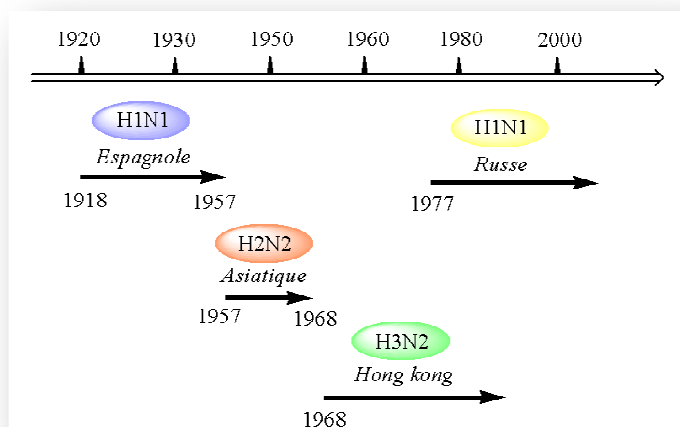


Figure 8: Circulation pandémique des virus grippaux de type A au cours du XX^e siècle.¹⁹

¹⁶ (a) M. H. V. Van Regenmortel, C. M. Fauquet, D. H. L. Bishop, Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh International Committee on Taxonomy of viruses Report. New York, San Diego: Academic Press; **2000** (b) M. R. Hilleman, *Vaccine* **2002**, 20, 3068

¹⁷ (a) E. G. Brown, *Biomed. Pharmacother.* **2000**, 54, 196 (b) R. J. Russel, S. J. Gamblin, J. J. Skehel, *Textbook of Influenza*, 2nd Edition. Edited by R. G. Webster, A. S. Monto, T. J. Braciale, R. A. Lamb, *Influenza glycoproteins: Hemagglutinin and neuraminidase* **2013**, 67 (c) S. J. Gamblin, J. J. Skehel, *J. Biol. Chem.* **2010**, 285, 28403

¹⁸ B. R. Murphy, R. G. Webster, Orthomyxoviruses In: B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. L. Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, S. E. Straus, editors *Virology* Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; **1996**, 1397

¹⁹ A. Beby-Defaux, G. Giraudeau, S. Bouguermouh, G. Agius, *Med. Maladies Infect.* **2003**, 33, 134

Une nouvelle souche virale hautement pathogène (virus A, H5N1) a été identifiée à Hong Kong en 1997 et 2003. Ce nouveau type viral peut se transmettre directement de l'oiseau à l'Homme notamment par le biais de contacts répétés avec des animaux infectés. L'émergence d'une nouvelle pandémie a pu être évitée grâce à l'abatage massif des volailles. Enfin, plus récemment (mars 2013), l'*influenzavirus* A de sous-type H7N9 circulant habituellement chez les oiseaux a été détecté chez l'Homme à Shanghai. Selon l'OMS, 45 décès ont été confirmés suite à cette infection, même si la propagation virale semble à l'heure actuelle avoir été endiguée.²⁰

Aujourd'hui on considère souvent la grippe comme une maladie bénigne. Pourtant on estime à environ 2000 le nombre de décès chaque année en France.²¹ Elle reste donc un problème majeur de santé publique, principalement lorsque comme démontré ci-dessus il s'agit de pandémies. Une réactualisation constante des vaccins est nécessaire car ce virus subit perpétuellement des mutations génétiques.²² Face à un virus toujours plus virulent, il est donc indispensable de maintenir les efforts de recherche pour l'élaboration de nouveaux vaccins.

A.3.2. Réplication des virus de type A

Les virus grippaux sont des virus enveloppés de forme sphérique, ovale ou allongée d'environ 100nm de diamètre (Figure 9).

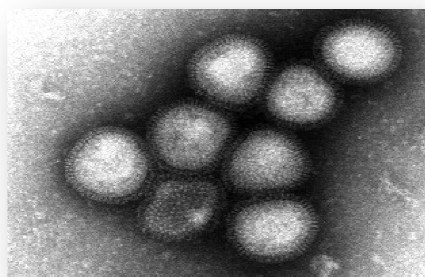


Figure 9: Photographie en microscopie électronique de virus de type A (H7N9)

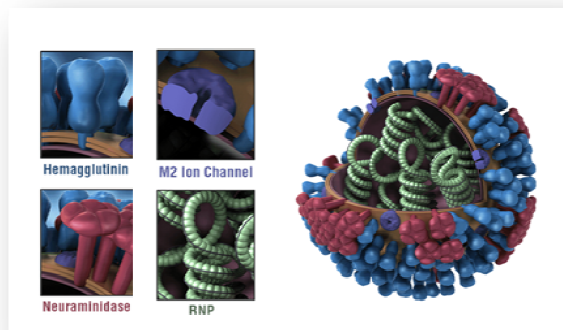


Figure 10: Schéma simplifié du virus de la grippe de type A

La paroi cellulaire de ces virus est recouverte des deux glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). A l'intérieur, le génome est fractionné en 8

²⁰ http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/fr/

²¹ www.grippe-geig.com

²² (a) M. Ayamard, M. Valette, B. Lina, D. Thouvenot, *Vaccine* **1999**, 17, 30 (b) M. R. Hilleman, *Vaccine* **2002**, 20, 3281, 1

segments d'ARN.²³ Enfin, la protéine transmembranaire M2 joue le rôle de pompe à proton régulant ainsi le pH interne du virus (Figure 10).¹⁷

Pour comprendre les stratégies thérapeutiques développées depuis plusieurs années et celles envisagées par notre groupe, il faut se pencher sur l'étude du cycle de réplication du virus *Influenza* (Figure 11).²⁴

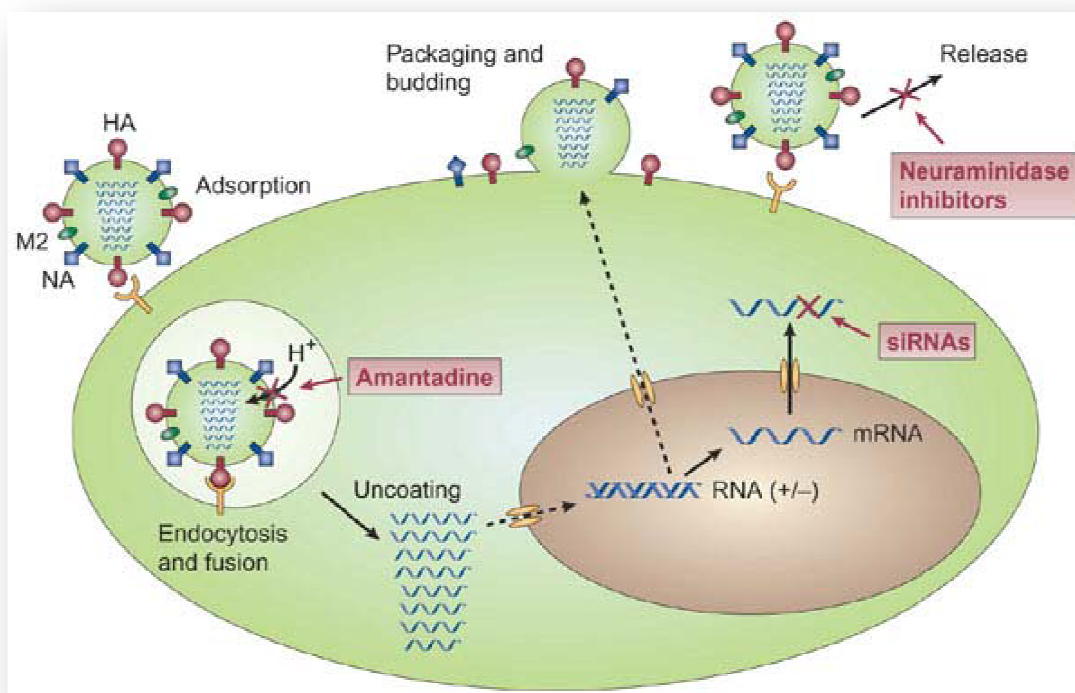


Figure 11: Cycle de réplication du virus *Influenza*

Les différents événements associés à cette réplication sont listés ci-dessous :

- Fixation du virus à la surface d'une cellule assurée par une interaction hémagglutinine-acide sialique.
- Entrée du virus dans la cellule et fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.
- Décapsidation des particules virales suite à l'entrée d'ions H^+ par les canaux ioniques M2.
- Transcription de l'ARN viral en ARN messager puis traduction de cet ARNm en protéines virales.
- Assemblage et bourgeonnement de nouvelles particules virales à la surface de la cellule.
- Libération du nouveau virion par les neuraminidases et diffusion de l'infection.

²³ L. J. Mitnaul, M. N. Matrosovich, M. R. Castrucci, A. B. Tuzikov, N. V. Bovin, D. Kobasa, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **2000**, 74, 6015

²⁴ I. M. Lagoja, E. de Clercq, *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 1

A.3.3. La neuraminidase : Une cible thérapeutique privilégiée

Bien que l'interruption de ce cycle viral puisse être envisagée à différents stades, la majorité des traitements développés à ce jour ciblent l'inhibition des neuraminidases.^{25,26,27} L'action de cette enzyme est particulièrement importante dans les dernières étapes de l'infection. Lors de la réplication, les nouvelles particules virales restent fixées à la surface cellulaire par une liaison entre HA et les résidus d'acide sialique terminaux. Le rôle de cette sialidase est alors de libérer les virions nouvellement formés par hydrolyse de cette liaison glycosidique.

Les inhibiteurs de neuraminidase empêchant la coupure de la liaison et donc la libération des virions, limitent la propagation de l'infection.²⁸ Les traitements préventifs qui sont à l'heure actuelle les plus connus présentent ce type d'action thérapeutique. Il s'agit du zanamivir (Relenza® ou 4-guanidino Neu5Ac2en) et du phosphate d'oseltamivir (Tamiflu®) (Figure 12).²⁹

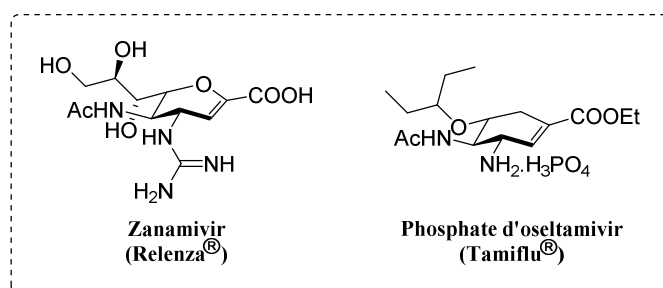


Figure 12 : Structure du zanamivir et du phosphate d'oseltamivir

Même si ces composés ont montré une puissante activité antivirale face à plusieurs souches du virus *Influenza* de type A et B,³⁰ des problèmes d'effets secondaires, de résistance³¹ ou encore

²⁵ (a) P. Meindl, G. Bodo, P. Palese, J. Schulman, H. Tuppy, *Virology* **1974**, 58, 457 (b) P. Palese, R. W. Compans, *J. Gen. Virol.* **1976**, 33, 159 (c) P. Palese, J. L. Schulman, G. Bodo, P. Meindl, *Virology* **1974**, 59, 490

²⁶ P. M. Colman, J. N. Varghese, W. G. Laver, *Nature* **1983**, 303, 41

²⁷ A. S. A. Rahim, M. von Itzstein, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **2013**, 48, 249

²⁸ W. B. Dreitlein, J. Maratos, J. Brocavich, *Clinical Therapeutics* **2001**, 23, 327

²⁹ (a) A. Moscona, *N. Engl. J. Med.* **2005**, 353, 1363 (b) V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7330 (c) M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839

³⁰ (a) F. G. Hayden, J. J. Treanor, F. F. Betts, M. Lobo, J. D. Esinhart, E. K. Hussey, *J. A. M. A.* **1996**, 275, 295 (b) F. G. Hayden, A. D. M. E. Osterhaus, J. J. Treanor, *N. Engl. J. Med.* **1997**, 337, 874

³¹ (a) P. Ward, I. Small, J. Smith, P. Suter, R. Dutkowski, *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, 55, suppl. S1 i5 (b) O. Ferraris, B. Lina, *J. Clin. Virol.* **2008**, 41, 13

une trop faible biodisponibilité compromettent leur efficacité.^{32,33,34} Les efforts envers la synthèse de nouveaux inhibiteurs de NA se poursuivent néanmoins.^{27,35}

A.3.4. Stratégie du laboratoire:

La stratégie envisagée par le laboratoire cible quant à elle une autre étape du processus de réplication du virus. En effet, comme il a été expliqué, la première étape du cycle consiste en l'attachement d'un virion à la surface d'une cellule saine. Il est essentiel de rappeler que cette première étape se fait grâce à une reconnaissance spécifique entre HA présente à la surface du virus et le résidu acide sialique terminal porté par les chaînes oligosaccharidiques des cellules saines. L'infection de la dite cellule par le virus dépend entièrement de cette première interaction.

Différentes études de spectroscopie RMN et de cristallographie, principalement menées par le groupe de Skehel et Wiley, ont rapporté l'importance de l'acide sialique dans ce phénomène de reconnaissance.³⁶ Il a ainsi été montré que ce dernier se liait selon la même interaction quel que soit le type de récepteur hémagglutinine (Figure 13).

³² M. von Itzstein, W.-Y. Wu, G. B. Kok, M. S. Pegg, J. C. Dyason, B. Jin, T. V. Phan, M. L. Smythe, H. F. White, S. W. Olivier, P. M. Colman, J. N. Varghese, D. M. Ryan, J. M. Woods, R. C. Bethell, V. J. Hotham, J. M. Cameron, C. R. Penn, *Nature* **1993**, 363, 418

³³ L. M. Cass, J. Brown, M. Pickford, S. Fayinka, S. P. Newman, C. J. Johansson, A. Bye, *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, 3, 21

³⁴ L. V. Gubareva, M. N. Matrosovich, M. K. Brenner, *J. Infect. Dis.* **1998**, 178, 1257

³⁵ (a) M. von Itzstein, *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2007**, 6, 967 (b) A. Buschiazzi, P. M. Alzari, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 565

³⁶ (a) W. Weis, J. H. Brown, S. Cusack, J. C. Paulson, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Nature* **1988**, 333, 426 (b) N. K. Sauter, M. D. Bednarski, B. A. Wurzburg, J. E. Hanson, G. M. Whitesides, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Biochemistry* **1989**, 28, 8388 (c) N. K. Sauter, J. E. Hanson, G. D. Glick, J. H. Brown, R. L. Crowther, S.-J. Park, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Biochemistry* **1992**, 31, 9609 (d) M. B. Eisen, S. Sabesan, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Virology* **1997**, 232, 19

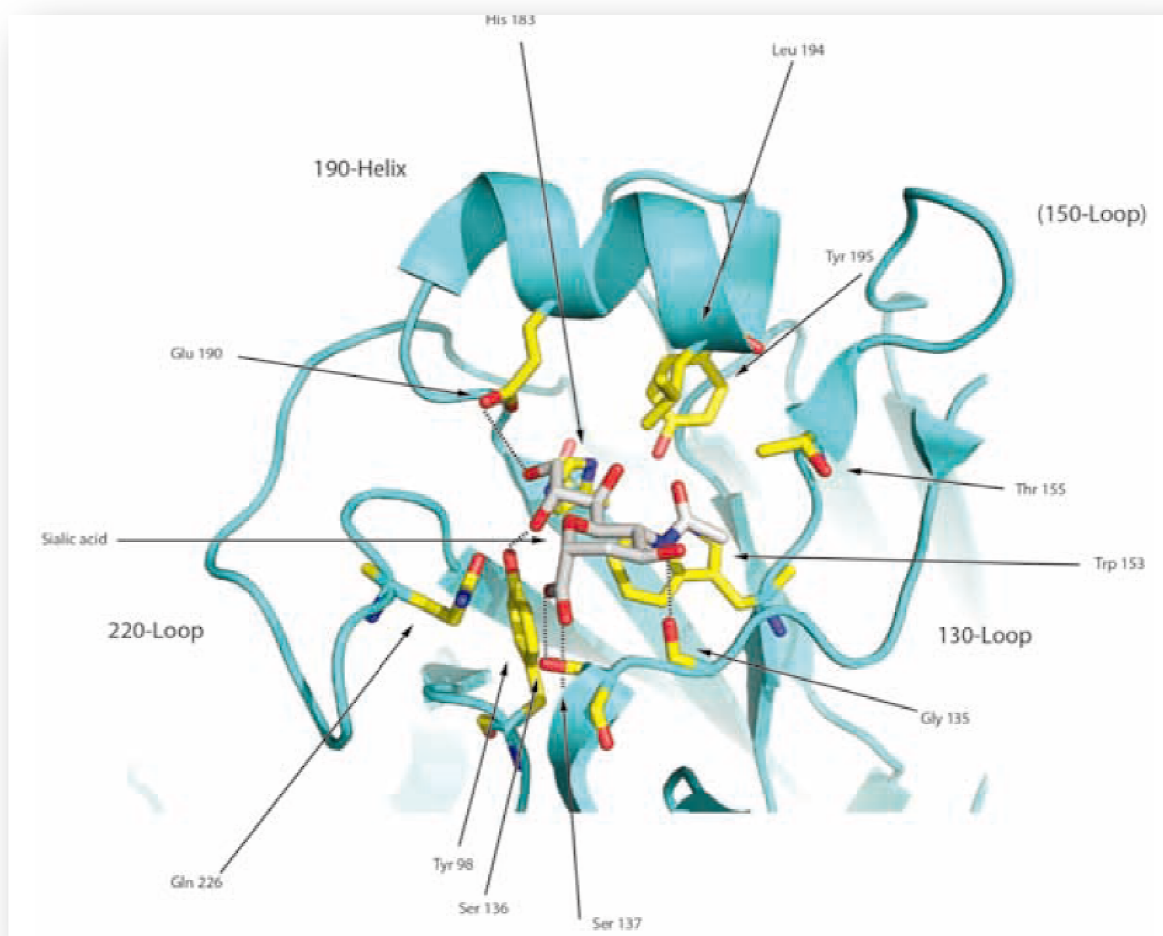


Figure 13: Structure cristallographique de l'acide sialique dans le site de fixation de l'hémagglutinine.^{17b}

Il est néanmoins important de noter que ces récepteurs HA (1 à 16) ne possèdent pas tous la même affinité pour tous les ligands acides sialiques.³⁷ En effet, le plus souvent, ces sucres en position terminale des chaînes oligosaccharidiques sont liés à une unité galactose ou *N*-acétylgalactosamine via une liaison $\alpha(2,3)$ ou $\alpha(2,6)$. L'affinité d'une hémagglutinine vis-à-vis d'une unité acide sialique est dépendante de la nature de ce second sucre et du type de liaison glycosidique qui les lie. Ainsi, chez les espèces aviaires, l'hémagglutinine a une affinité particulière pour les dérivés Neu5Ac α -(2,3)Gal tandis que chez l'Homme, elle reconnaît préférentiellement ceux de type Neu5Ac α -(2,6)Gal.

Une des possibilités thérapeutiques qui n'a été que peu étudiée à ce jour serait d'intervenir au début du cycle de réplication en inhibant l'interaction hémagglutinine virale-acide sialique.

³⁷ (a) T. Ito, J. Nelson, S. S. Couceiro, S. Kelm, L. G. Baum, S. Krauss, M. R. Castrucci, I. Donatelli, H. Kida, J. C. Paulson, R. G. Webster, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **1998**, 72, 7367 (b) Y. Suzuki, T. Ito, T. Suzuki, R. E. Holland Jr, T. M. Chambers, M. Kiso, H. Ishida, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **2000**, 74, 11825

C'est ce qui a été envisagé au laboratoire pour limiter la propagation du virus. Une des thématiques de notre groupe a été de se focaliser sur la synthèse de structures proches de l'acide sialique capables d'empêcher cette propagation. Afin de mimer au mieux les interactions naturelles, il est donc nécessaire de synthétiser des analogues de l'acide sialique de configuration α . Ces molécules seraient alors potentiellement des inhibiteurs d'interactions entre l'hémagglutinine et l'acide sialique efficaces pour tous les types de grippe A.

B. Synthèses de C-sialosides

B.1. Analogues C-glycosylés: généralités

Depuis maintenant trois décennies, la synthèse de mimes de *O*-glycosides a été grandement étudiée en vue de développer des molécules d'intérêt thérapeutique. Un des problèmes majeurs concernant ces dérivés *O*-glycosidiques est leur relative instabilité face à l'hydrolyse chimique et enzymatique. C'est pour cela que des analogues carbonés *C*-glycosidiques, dans lesquels l'oxygène anomère exocyclique est remplacé par un atome de carbone ont été envisagés.³⁸ Ils sont non seulement résistants face à la dégradation mais ils permettent de conserver beaucoup des propriétés conformationnelles de leurs analogues oxygénés.³⁹

Comme rapporté schématiquement ci-dessous, les *O*-glycosides β et α adoptent préférentiellement les conformations **A** et **C** représentées dans le Tableau 1, cela étant notamment expliqué par l'effet exo-anomère.

³⁸ Quelques exemples de revues: (a) J.-M. Beau, T. Gallagher, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 187, 1 (b) Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9913 (c) A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4395 (d) L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 81 (e) L. Liu, M. Mckee, M. H. D. Postema, *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 1133

³⁹ (a) T. C. Wu, P.G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4819 (b) P. G. Goekjian, T. C. Wu, H. Y. Kang, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4823 (c) S. A. Babirad, Y. Wang, P. G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4825 (d) A. Wei, K. M. Boy, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9432 (e) A. Wei, A. Haudrechy, C. Audin, H. S. Jun, N. Haudrechy-Bretel, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2160

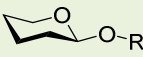
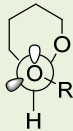
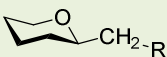
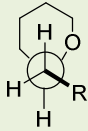
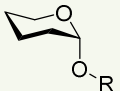
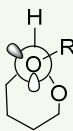
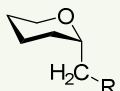
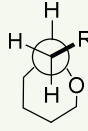
	O-glycosides	C-glycosides
Stéréochimie β	  A	  B
Stéréochimie α	  C	  D

Tableau 1 : Conformations relatives des C- et O-glycosides

Concernant leurs analogues C-glycosylés, le groupe de Kishi fut le premier à montrer par des études spectroscopiques RMN 2D ^1H , qu'ils présentaient des conformations semblables comme sur les modèles **B** et **D** (Tableau 1).³⁹ Cette spécificité est probablement due à la minimisation des interactions stériques. Ainsi, pour les deux types de liaisons O et C-glycosidiques, il s'agit bien des mêmes conformations qui sont privilégiées. De par cette similarité il est possible d'envisager les dérivés carbonés comme analogues des composés naturels oxygénés présentant des propriétés biologiques proches.

Notons également que des motifs C-glycosylés sont rencontrés dans de nombreux produits naturels, comme au sein des structures de la palytoxine (Figure 14),⁴⁰ de la spongistatine⁴¹ ou encore de l'halicondrine B.⁴² Le développement de nouvelles méthodologies permettant la formation de liaisons C-glycosidiques pour des applications en synthèse totale est aussi intéressant.

⁴⁰ (a) M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976 (b) V. Ramos, V. Vasconcelos, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2021 (c) P. Riobó, J. M. Franco, *Toxicon* **2011**, *57*, 368

⁴¹ L. Paterson, L. E. Keown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727

⁴² (a) A. B. Smith III, L. Zhuang, C. S. Brook, A. M. Boldi, M. D. McBriar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8667 (b) K. Horita, Y. Sakurai, M. Nagasawa, S. Hachiya, O. Yonemitsu, *Synlett* **1994**, 43

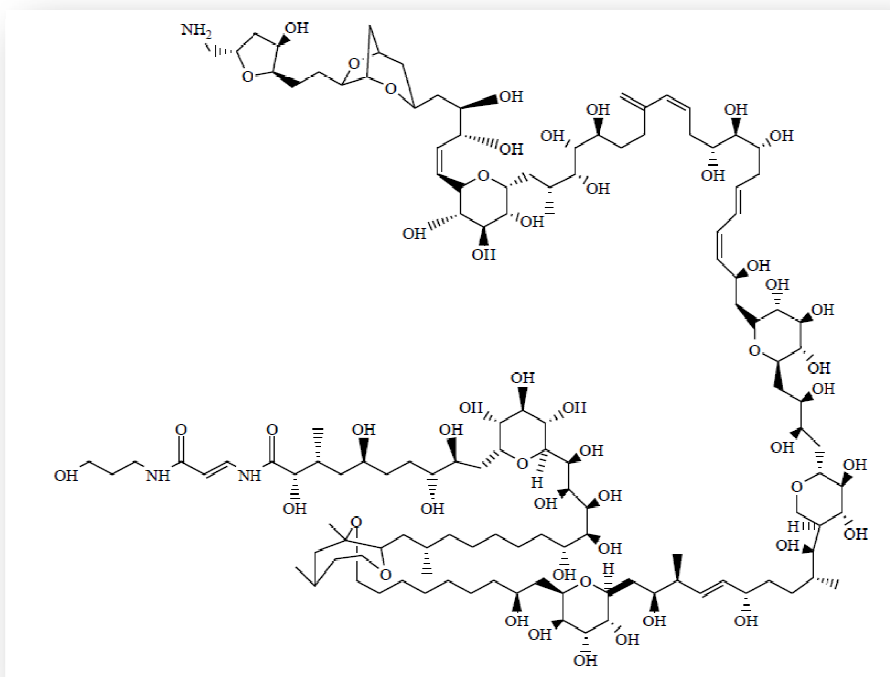


Figure 14: Structure de la palytoxine

Pour toutes ces raisons, de nombreux groupes se sont intéressés à la synthèse de C-glycosides et notamment en série acide sialique. Comme nous venons de le voir dans le paragraphe précédent, les dérivés sialylés sont impliqués dans des événements biologiques fondamentaux tels les phénomènes de reconnaissance.^{3,6,7,8} Ils peuvent jouer un rôle déterminant dans certaines pathologies telles que les inflammations, les infections virales ou bactériennes ou encore dans certains cancers.⁴³

La synthèse sélective de *O* ou *C*-sialosides de stéréochimie sélective α ou β représente un vrai challenge car ces composés possèdent une structure très désavantageuse vis-à-vis des réactions de glycosylation.⁴⁴ Dans un premier temps, la présence de l'acide carboxylique électroattracteur, porté par le carbone C2 diminue la réactivité de la position anomère tout comme il est également désavantageux pour la stabilité d'un oxacarbénium intermédiaire. La position anomère possède la particularité d'être un centre quaternaire et donc d'être stériquement encombrée ce qui est également préjudiciable pour la réactivité. En second lieu, la non-fonctionnalisation de la position 3 est également un handicap. Aucun groupement participant n'est capable d'orienter la sélectivité

⁴³ (a) P. Sears, C. H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 12086 (b) L. L. Kiessling, N. L. Pohl, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 71 (c) L. Lasky, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 113 (d) S. A. Wharton, W. Weis, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Function, and Antigenicity of the Hemagglutinin of Influenza Virus in The Influenza Viruses*. R. M. Krug, ed., Plenum, New-York, **1989** (e) J. Beuth, H. L. Ko, G. Pulverer, G. Uhlenbruck, H. Pichlmaier, *Glycoconjugate J.* **1995**, 12, 1 (f) S. Hakomori, *Curr. Opin. Immun.* **1991**, 3, 646 (g) T. Toyokuni, A. K. Singhal, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 231 (h) R. Schauer, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, 19, 507 (i) A. Varki, *Trends Mol. Med.* **2008**, 14, 351

⁴⁴ G. J. Boons, A. V. Demchenko, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4539

de la réaction de glycosylation ou d'accroître sa réactivité. Cette absence de substituant permet, par une réaction d'élimination-2,3, la formation du dérivé glycal correspondant désiré ou non.

Toutefois, des solutions ont été proposées pour l'obtention de C-sialosides de façon stéréosélective. Dans la partie suivante, nous traiterons spécifiquement de ces méthodes à l'exception de celles faisant appel au diiodure de samarium. Celles-ci seront discutées dans le paragraphe C.

B.2. Méthodes de synthèses de C-sialosides

B.2.1. Travaux pionniers de Vasella

Vasella peut être considéré comme un pionnier dans la synthèse de dérivés C-sialosides. En effet, en 1990, son équipe est parvenue à obtenir des analogues azotés de l'acide sialique possédant une liaison anomère C-glycosidique (Figure 15).⁴⁵

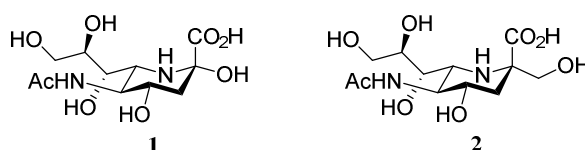


Figure 15: Analogue 6-amino-2,6-didésoxy de Neu5Ac et mime carboné

Pour l'obtention de ces dérivés, l'approche synthétique repose sur une cycloaddition 1,3-dipolaire entre une fonction azoture et une insaturation (Schéma 1).

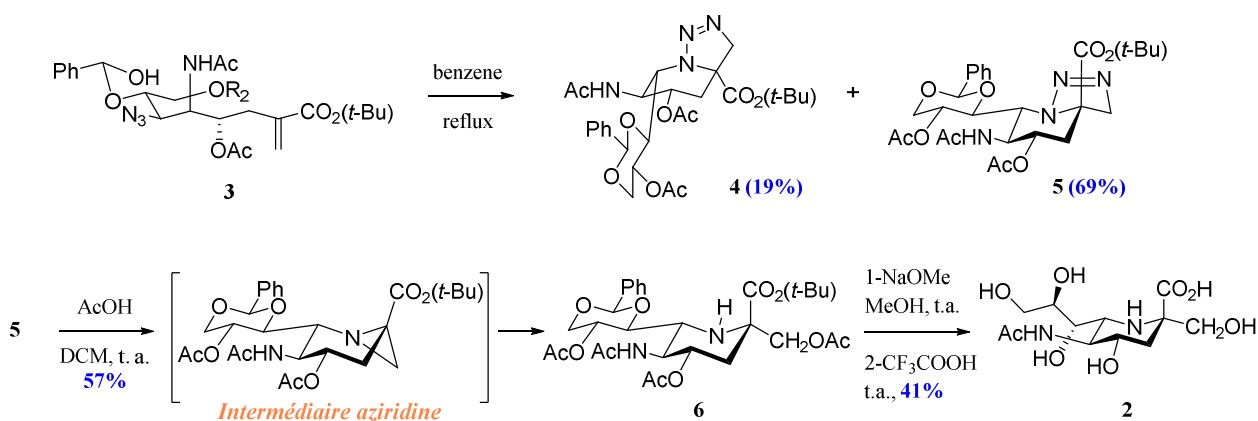


Schéma 1: Synthèse d'analogues 6-amino-2,6-didésoxy de Neu5Ac selon Vasella

⁴⁵ B. Bernet, A. R. C. Bulusu Murty, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 940

A partir de l'azoture **3**, les auteurs ont majoritairement obtenu le triazole **5** avec 69% de rendement. Ce dernier a alors été transformé en pipéridine **6** *via* un intermédiaire aziridine avec un rendement modéré de 57%. Après déprotection, l'homologue azoté **2** de l'acide sialique, inhibiteur potentiel de sialidase, a été obtenu à hauteur de 41%.

Par la suite, le même auteur a décrit la première synthèse d'un analogue C-sialylé en série KDO en s'appuyant sur les travaux développés par les équipes de Lartey et Claesson. En 1986 et 1987 ces derniers ont indépendamment rapporté la synthèse de l'analogue C-glycosylé **8** du β -CMP-KDO (cytidine 5'-monophosphate-3-déoxy-D-manno-2-octulosonic acid) (Schéma 2).

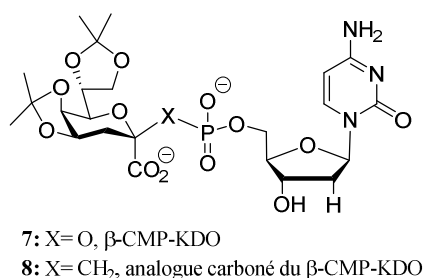
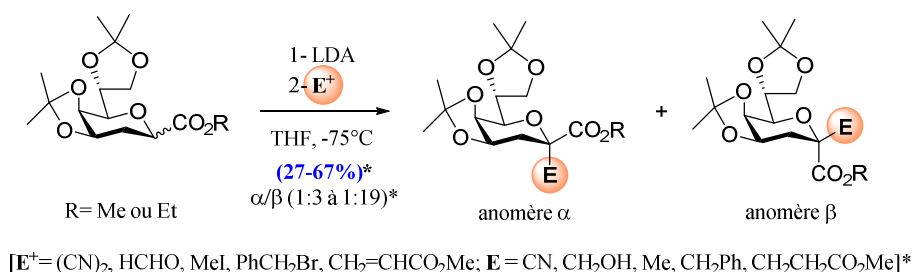


Schéma 2: Structure du β -CMP-KDO et de son analogue carboné

Pour la formation de la liaison C-C, les deux auteurs ont rapporté la réaction d'un carbanion lithié anomère généré à partir de LDA, sur divers électrophiles (Schéma 3).⁴⁶ L'emploi de tels dérivés en tant que précurseurs ioniques est déjà fort documenté en chimie des sucres pour la formation de C-glycosides.³⁸



*Résultats extraits des travaux de Claesson

Schéma 3: Synthèse de C-sialosides selon Lartey et Claesson

Les rendements obtenus varient en fonction de la nature de l'électrophile et la sélectivité de ces réactions est en faveur de l'anomère β .

⁴⁶ (a) D. W. Norbeck, J. B. Kramer, P. A. Lartey, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2174 (b) K. Luthman, M. Orbe, T. Waglund, A. Claesson, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3777

En 1991, des travaux similaires ont donc été repris par Vasella et appliqués en série acide sialique (Schéma 4).⁴⁷

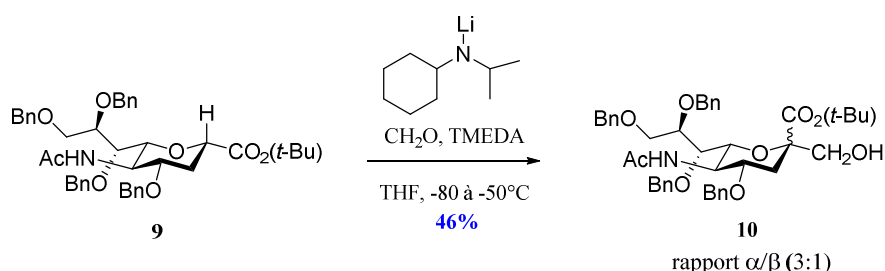


Schéma 4: Synthèse de C-sialosides selon Vasella

L'intermédiaire réactif a été généré par l'utilisation de *N*-(cyclohexyl)isopropylamidure de lithium en présence de TMEDA dans le THF et le formaldéhyde a été utilisé en tant que partenaire électrophile. Le premier C-sialoside **10** a ainsi pu être obtenu avec un rendement de 46% sous forme de deux diastéréoisomères en faveur de l'anomère α (3:1).

B.2.2. Synthèses de C-sialosides par voie radicalaire

Cette première synthèse d'un C-sialoside réalisée par Vasella a été très rapidement suivie de celles proposées par Bednarski et Matschulat.^{48,49} Ces derniers se sont tous deux penchés sur des méthodes radicalaires et ont choisi de travailler sur les dérivés chlorés de l'acide sialique **11** et **13** en présence d'allyltributylétain. Le choix du promoteur radicalaire a été différent pour les deux équipes.

La réaction réalisée par Bednarski⁴⁸ a été conduite dans le toluène par activation photochimique. Le dérivé C-sialylé **12** a ainsi été obtenu avec un rendement correct de 65% mais sans aucune sélectivité (α/β : 1/1) (Schéma 5).

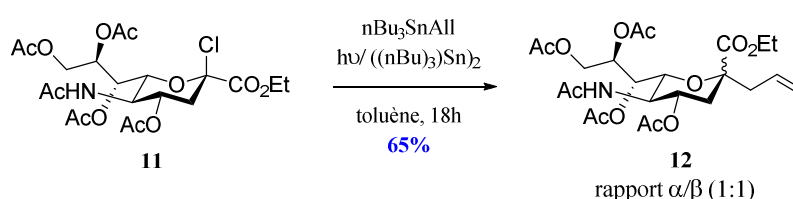


Schéma 5: Synthèse de C-sialosides selon Bednarski

Les travaux de Matschulat⁴⁸ ont quant à eux été menés à partir de l'ester méthylique **13** en présence d'AIBN au reflux du THF (Schéma 6). Le dérivé C-sialylé **14** a été synthétisé avec un

⁴⁷ K. Wallimann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1520

⁴⁸ J. O. Nagy, M. D. Bednarski, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3953

⁴⁹ H. Paulsen, P. Matschulat, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 487

excellent rendement de 92%. Toutefois, un faible contrôle de la sélectivité a été observé en faveur de l'anomère β (α/β : 1/1.8).

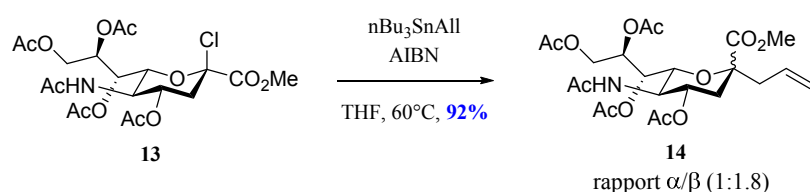


Schéma 6: Synthèse de C-sialosides selon Matschulat

Notons que cette méthode de synthèse de C-allylsialosides a par la suite été fréquemment utilisée, notamment par l'équipe de Joachim Thiem, dans le but de synthétiser des C-sialosides plus complexes potentiellement biologiquement actifs.⁵⁰ En effet, en 2008 et 2011 l'auteur a préparé le composé **14a** selon les conditions proposées par Matschulat. Celui-ci a été utilisé comme précurseur dans des réactions de métathèse dans le but d'obtenir des analogues de Neu5Ac α -(2,6)Gal (Schéma 7).⁵¹

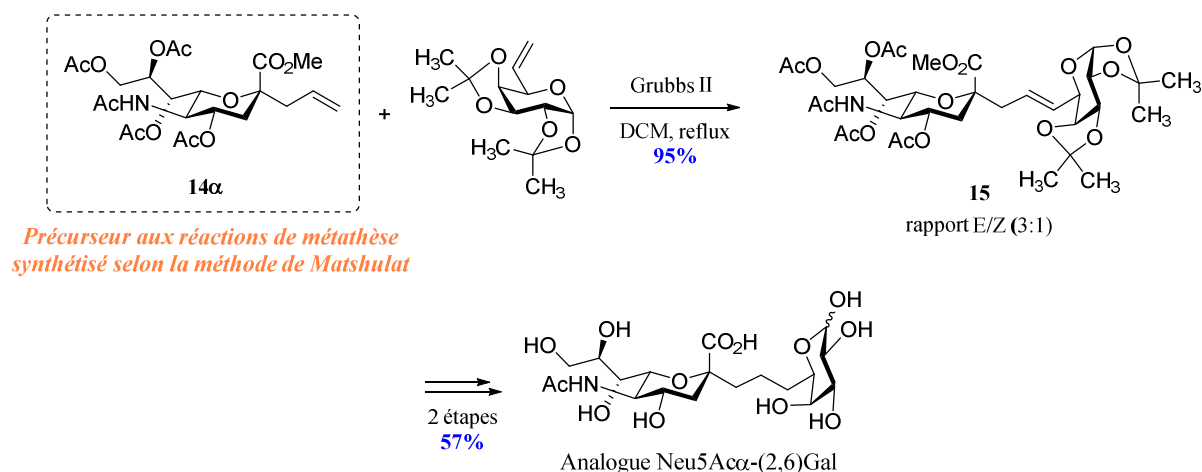


Schéma 7: Synthèse d'un analogue de Neu5Ac α -(2,6)Gal selon Thiem

B.2.3. Cyclisation électrophile de Schmidt

Suite à ces premiers travaux, il faudra attendre près de dix ans pour qu'une autre synthèse de dérivés carbonés de l'acide sialique soit décrite. En 2001, l'équipe de Schmidt a mis au point une synthèse de C-sialosides basée sur la cyclisation électrophile entre une oléfine et un groupement

⁵⁰ (a) S. Meinke, J. Thiem, *Carbohydrate Research* **2008**, 343, 1824 (b) S. Meinke, A. Schroven, J. Thiem, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4487

⁵¹ (a) H. B. Tanowitz, L. V. Kirchhoff, D. Simon, S. A. Morris, L. M. Weiss, M. Wittner, *Clin. Microbiol. Rev.* **1992**, 5, 400 (b) P. Scudder, J. P. Doom, M. Chuenkova, I. D. Manger, M. E. A. Pereira, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 9886

hydroxyle judicieusement placé, induite par l'utilisation de triflate de phenylsélénol.^{52,53} Cette stratégie a été appliquée avec succès à la synthèse du « methylene bridged » Neu5Ac α -(2,3)Gal **19** (Schéma 8).

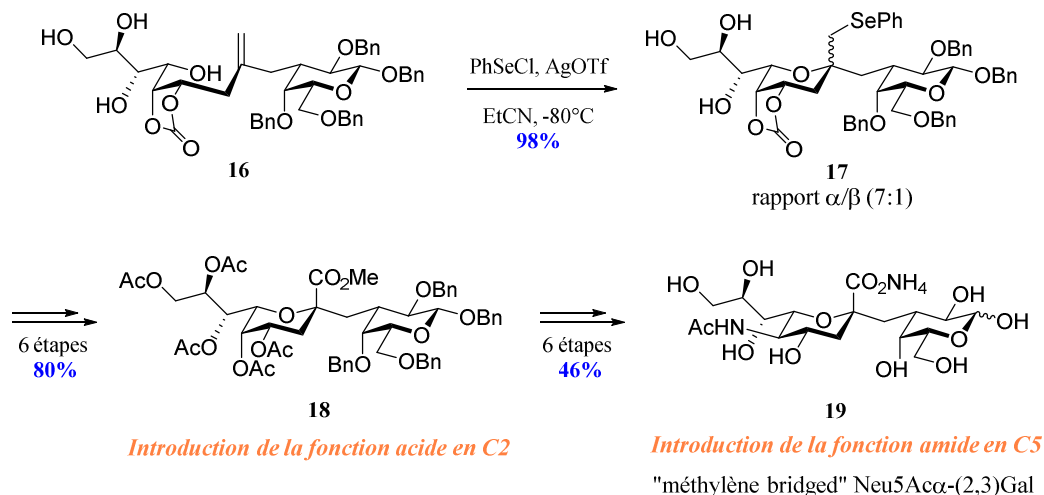


Schéma 8: Synthèse de « methylene bridged » Neu5Ac α -(2,3)Gal selon Schmidt

Par cette méthode, le produit de cyclisation **17** a été obtenu avec un excellent rendement de 98% dans un rapport α/β de 7:1. Ceux-ci étant sensibles à l'oxydation et aux températures trop élevées, ils ont directement été engagés dans une réaction de peracétylation. C'est sur ces dérivés acétylés que les études analytiques ont été réalisées. Celles-ci ont confirmé que la cyclisation s'était exclusivement produite de manière 6-*exo-trig* et que l'anomère α était majoritaire. A partir de cet intermédiaire cyclisé **17**, les fonctions acide carboxylique et acétamide caractéristiques de l'acide sialique ont été introduites; la première *via* un réarrangement de type seleno-Pummerer⁵⁴ suivi d'une oxydation, la seconde par substitution de l'hydroxyle en C5 par une fonction azide⁵⁵ suivie de sa réduction par utilisation du catalyseur de Pearlman's.⁵⁶

⁵² W. Notz, C. Hartel, B. Waldscheck, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4250

⁵³ M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 208, 7

⁵⁴ R. Pummerer, *Chem. Ber.* **1909**, 42, 2282. Pour quelques exemples voir: (a) H. D. Becker, G. J. Mikol, G. A. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3410 (b) J. A. Marshall, R. D. Royce, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 693 (c) S. L. Schreiber, C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4038

⁵⁵ (a) S. J. Danishefsky, M. P. De Ninno, S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3929 (b) B. Haag-Zeino, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1197 (c) T. Yamamoto, T. Teshima, K. Inami, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 325

⁵⁶ W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1663

B.2.4. Réarrangement de Claisen-Ireland

Une nouvelle stratégie de synthèse de C-sialosides a été décrite par l'équipe de Sodeoka qui a proposé de former la liaison C-C anomère *via* un réarrangement type Claisen-Ireland (Schéma 9).^{57,58}

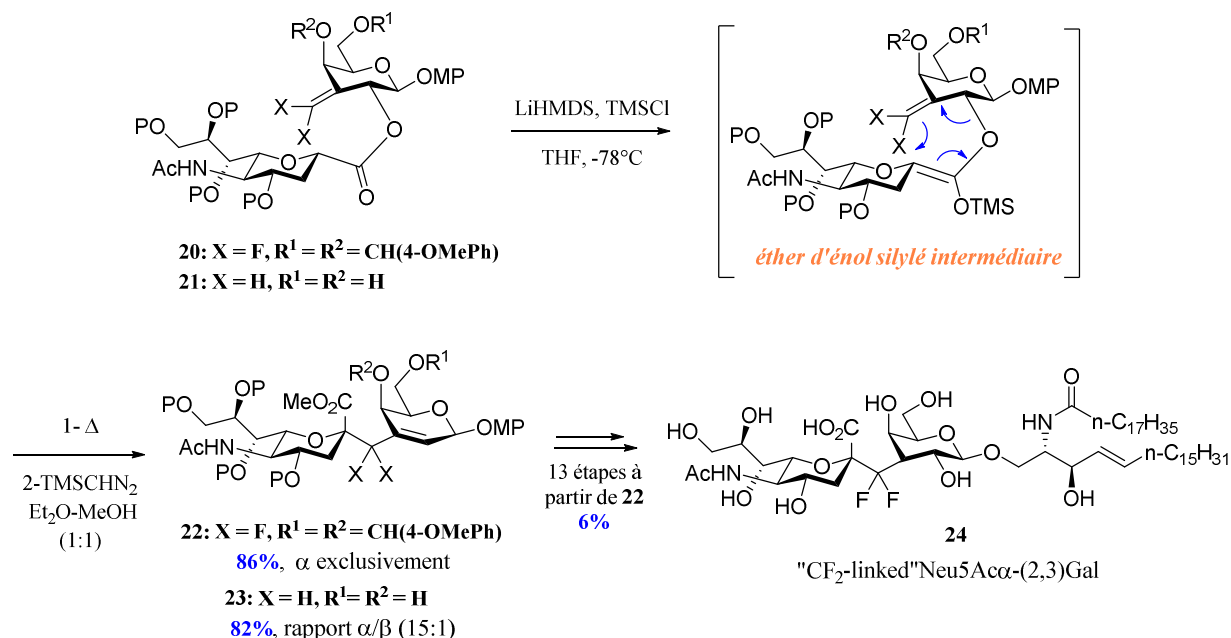


Schéma 9: Synthèse d'un glycoconjugué fluoré par réarrangement de Claisen-Ireland selon Sodeoka

Pour ce faire, les auteurs ont préalablement synthétisé les composés **20** et **21** *via* une réaction d'estérification entre la fonction acide d'un dérivé d'acide sialique et la fonction alcool en C2 d'une unité galactose gemdifluorée ou non. Les éthers d'énols silylés générés à partir de ces deux esters en présence de LiHMDS et TMSCl ont alors subi un réarrangement de type Claisen-Ireland. Les fonctions acides carboxyliques obtenues suite à ce réarrangement ont ensuite été méthylées *in situ* à l'aide de triméthylsilyldiazométhane.

Le réarrangement appliqué au dérivé difluoré **20** qui conduit au C-sialoside **22** a lieu avec un excellent rendement de 86% sur deux étapes et une sélectivité exclusivement α. Le rendement obtenu avec l'analogue dihydrogéné **21**, permettant l'obtention du produit carboné **23** est également très bon, 82% toujours sur deux étapes. Cependant, pour ce second substrat, même si le dérivé α reste majoritaire, la présence de l'anomère β a été observée (α/β 15:1). Finalement, le dérivé difluorométhylèneNeu5Aca-(2,3)Gal **24**, analogue de gangliosides (glycophospholipides

⁵⁷ (a) G. Hirai, T. Watanabe, K. Yamaguchi, T. Miyagi, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15420 (b) T. Watanabe, G. Hirai, M. Kato, D. Hashizume, T. Miyagi, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4167 (c) M. Sodeoka, G. Hirai, T. Watanabe, T. Miyagi, *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81, 205

⁵⁸ (a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868 (b) D. B. Daman, D. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6439 (c) S. T. Patel, J. M. Percy, R. D. Wilkes, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11327 (d) B. Werschkun, J. Thiem, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 569

contenant de l'acide sialique)⁵⁹ a été obtenu avec un rendement de 6% sur 13 étapes à partir du composé **22**.

B.2.5. C-sialylation induite par utilisation d'acides de Lewis

En chimie des sucres, la méthode la plus commune pour la formation sélective de liaisons O-glycosidiques consiste en l'utilisation d'acides de Lewis comme catalyseur. Ce type de chimie, extrêmement répandu a donc également été appliqué à la formation de C-glycosides et plus particulièrement ici aux C-sialosides.

En 1998, l'équipe de Satoh travaillant sur la synthèse de dérivés C-arylglycosides a mis au point une nouvelle combinaison de promoteurs pour la formation de liaisons C-C.⁶⁰ La réaction entre le fucose tétraacétylé et le *p*-méthylanisole promue par la combinaison de trifluoroacétate d'argent et de tétrachlorure d'étain (CF₃CO₂Ag/SnCl₄) a permis d'obtenir le dérivé C-arylglycosylé avec un très bon rendement de 89% et une excellente sélectivité β. Cette nouvelle association de promoteurs a alors été appliquée à divers précurseurs carbohydrates dont l'acide sialique **25**. Dans ces conditions, le composé **26** a été obtenu avec un rendement modéré de 31% et sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères dans un rapport α/β de 84:16 (Schéma 10).

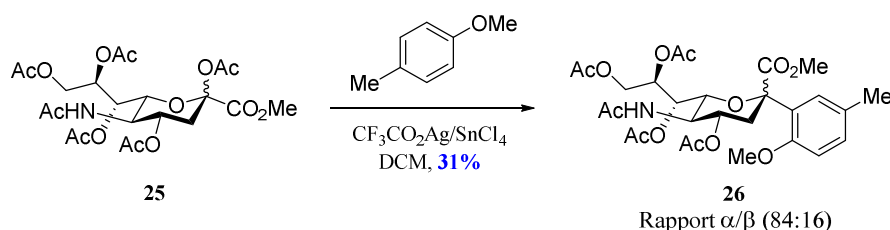


Schéma 10: C-sialylation selon Satoh

Il aura fallu attendre 14 ans pour que l'utilisation d'acides de Lewis soit à nouveau appliquée à la formation de C-sialosides. De nombreux travaux préalablement réalisés en série O-sialosides ont beaucoup contribué à cette réussite. Ainsi, dans les années 2000, les groupes de Takahashi,⁶¹ De Meo⁶² et autres,⁶³ ont montré que l'introduction d'un groupement 5-N-4-oxazolidinone sur une unité acide sialique pouvait contribuer à l'amélioration de la sélectivité des réactions d'α-O-sialylation. Certaines d'entre elles ont néanmoins nécessité l'ajout de solvant participant tel que

⁵⁹ (a) S. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 10231 (b) S. Sonnino, L. Mauri, V. Chigorno, A. Prinetti, *Glycobiology* **2007**, 17, 1R (c) S. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 225 (d) S. J. Yoon, K. Nakayama, T. Hikita, K. Handa, S. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 18987.

⁶⁰ T. Kuribayashi, N. Ohkawa, S. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4537

⁶¹ H. Tanaka, Y. Nishiura, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7124

⁶² (a) M. D. Farris, C. De Meo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1225 (b) B. N. Harris, P. P. Patel, C. P. Gobble, M. J. Stark, C. De Meo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4023

⁶³ (a) S. Hanashima, Y. Ito, Y. Yamaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4215 (b) F.-F. Liang, L. Chen, G.-W. Xing, *Synlett* **2009**, 425 (c) S. Hanashima, *Trends Glycosci. Glycobiol.* **2011**, 23, 111

l'acétonitrile. L'homologue 5-*N*-acétyl-5-*N*-4-oxazolidinone développé par l'équipe de Crich en 2007 a également fourni d'excellents résultats pour la synthèse sélective d' α -*O*-sialosides.⁶⁴ Pour chacun des exemples de glycosylation cités ci-dessus, les groupements partants sont des dérivés soufrés. En 2010, Wong a quant à lui rapporté l'utilisation de phosphates sur les dérivés 5-*N*-4-*O*-oxazolidinone de l'acide sialique.⁶⁵ Ceux-ci ont conduit à l'obtention des *O*-sialosides avec de très bons rendements et une excellente sélectivité α sans nécessiter l'ajout de solvant participant.

Ce n'est que très récemment que Crich a utilisé le dérivé sialylé **27** 5-*N*-acétyl-5-*N*-4-*O*-oxazolidinone porteur d'un groupement partant de type phosphate dans le but d'obtenir des C-sialosides.⁶⁶ Les deux isomères du précurseur **27** ont été engagés dans des réactions de glycosylation avec d'une part l'allyltributylétain et d'autre part divers éthers d'énols silylés en présence de triflate de triméthylsilane comme activateur (Schéma 11).

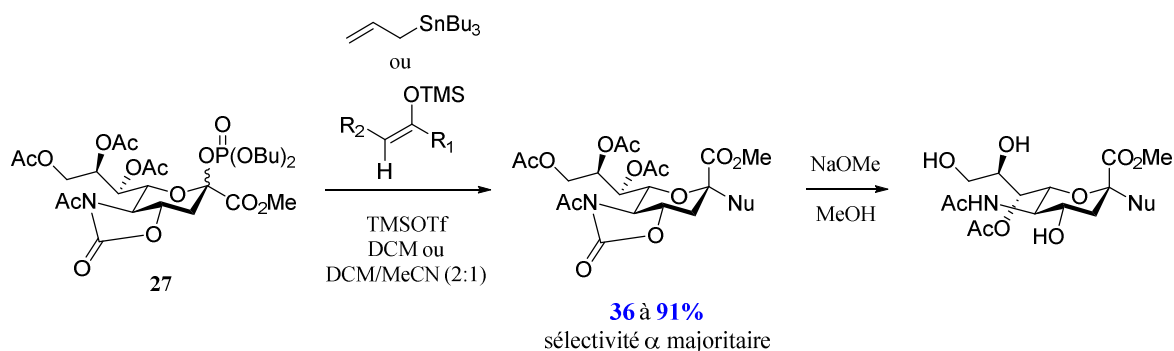


Schéma 11: Synthèse de C-sialosides selon Crich

Les C-sialosides ont été obtenus avec des rendements allant de 36 à 91% et des sélectivités α/β de 3:2 à exclusivement α . La stéréochimie α ou β du précurseur **27** a montré une influence sur le rendement de la réaction mais pas sur la sélectivité. Pour certains nucléophiles, c'est le choix du solvant (DCM ou mélange DCM/MeCN) qui a influé sur ce second paramètre. Finalement, le groupement oxazolidinone de ces dérivés C-sialylés a facilement été retiré en conditions basiques à température ambiante.

En 2013, le groupe de Xing a également étudié des réactions de C-sialylation promues par l'utilisation d'un acide de Lewis. Ils ont réalisé le couplage entre le donneur **28** et plusieurs nucléophiles de type éthers d'énols silylés en présence d'un sulfoxyde aromatique et d'anhydride trifluorométhanesulfonique ((*p*-Tol)₂SO/Tf₂O).⁶⁷ C'est d'ailleurs son équipe qui avait mis au

⁶⁴ (a) D. Crich, W. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2387 (b) D. Crich, W. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7794 (c) D. Crich, B. Wu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4033 (d) D. Crich, C. Navuluri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3049 (e) B. Sun, H. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6035

⁶⁵ C. H. Hsu, K. C. Chu, Y. S. Lin, J. L. Han, Y. S. Peng, C. T. Ren, C. Y. Wu, C. H. Wong, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1754

⁶⁶ A. Noel, B. Delpech, D. Crich, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1342

⁶⁷ Z. Y. Gu, X. T. Zhang, J. X. Zhang, G. W. Xing, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5017

point et montré l'efficacité de ce promoteur pour les réactions de *O*-sialylation en 2009 (Schéma 12).^{63b}

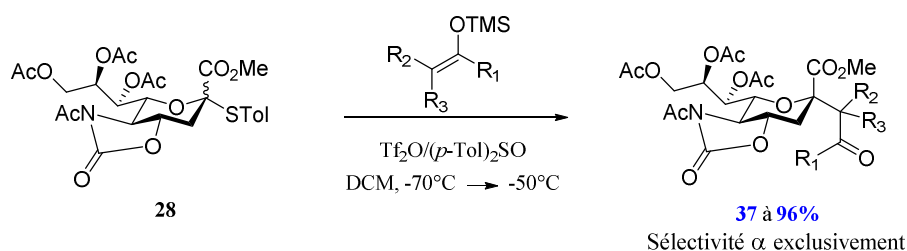


Schéma 12: Synthèse de C-sialosides selon Xing

Selon les nucléophiles engagés, des rendements allant de 37 à 96% ont été obtenus avec une stéréosélectivité pour les produits C-sialylés exclusivement α . La configuration initiale α ou β du substrat **28** n'a pas eu d'influence ni sur les rendements ni sur sélectivité de la réaction.

B.3. Conclusion

Comme il a été exposé, depuis maintenant 3 décennies, de nombreuses synthèses ont été développées pour l'obtention de dérivés C-sialylés. Le premier d'entre eux a été synthétisé en 1991 par l'équipe de Vasella qui est considéré comme un des pionniers de cette chimie. La même année, Matschulat et Bernardski ont indépendamment proposé des méthodes de couplage radicalaire pour la formation de ces dérivés. Les conditions réactionnelles proposées par Matschulat sont d'ailleurs à l'heure actuelle toujours employées par certains groupes. Malheureusement, ces premières synthèses n'ont pas permis d'obtenir les dérivés sialylés avec de bonnes sélectivités α/β . Des méthodes de cyclisation proposées par les équipes de Schmidt et Sodeoka dans les années 2000, ont également été employées pour générer la liaison C-C anomère. Dans les deux cas les produits sialylés ont été isolés avec de bons rendements et une excellente sélectivité α . Toutefois ces synthèses nécessitent la réalisation d'un nombre d'étapes réactionnelles important. Curieusement ce n'est que récemment que l'utilisation d'acides de Lewis communément employés pour la formation de *O*-glycosides a été appliquée en série C-sialosides par les équipes de Crich et de Xing. De très bons rendements ainsi qu'une excellente sélectivité α ont été obtenus pour la plupart des C-sialylation réalisées.

Malgré l'existence de ces différentes voies réactionnelles, l'utilisation de diiodure de samarium appliquée à la synthèse de C-sialosides est aussi une méthode couramment employée. Au cours de ces 15 dernières années, cette chimie a permis d'obtenir une grande diversité de dérivés C-sialylés, la plupart du temps avec d'excellents rendements et un parfait contrôle de la stéréosélectivité du centre anomère. Ces couplages organométalliques particuliers seront développés dans la partie suivante.

C. Synthèse de C-sialosides induites par le diiodure de samarium

C.1. Avant-propos : le diiodure de samarium

C.1.1. Découverte et préparation

Le samarium est un métal brillant qui fait partie de la famille des lanthanides (Figure 17). Celui-ci a été découvert en 1853 par Jean-Charles Galissard de Marignac. Par la suite 13 autres lanthanides ont progressivement été isolés jusqu'au Prométhium en 1945 (Figure 16).



Figure 16: Eléments de la famille des lanthanides

Cette famille d'éléments est caractérisée par le remplissage progressif de la sous-couche électronique 4f. Grâce à cette structure électronique, ils peuvent adopter trois degrés d'oxydation différents : au degré d'oxydation (+II), ils sont de puissants réducteurs (ex: Sm^{II}) ; Le degré (+III) correspond à la structure électronique la plus stable ; Enfin, lorsqu'ils sont (+IV) ils présentent un puissant pouvoir oxydant (ex: Ce^{IV}).

Dans cette famille d'éléments chimiques, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au samarium (Figure 17) et à son réactif phare, le diiodure de samarium noté SmI_2 ou réactif de Kagan (Figure 18). A partir des années 80, l'utilisation en synthèse organique de ce composé a connu un essor fulgurant grâce aux premiers travaux réalisés à Orsay par Henri Kagan et Jean-Louis Namy.⁶⁸

⁶⁸ J.-L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1977**, 1, 5



Figure 17: Samarium métal



Figure 18: Solution de SmI₂

Bien que le diiodure de samarium en solution dans le THF à une concentration de 0,1M soit commercial, il est recommandé de le préparer fraîchement. Ces solutions sont en effet relativement sensibles, et le samarium divalent s'oxyde très facilement à l'air. Toutefois, il existe aujourd'hui dans la littérature plusieurs méthodes simples et efficaces qui décrivent la préparation de cette solution. Dans leurs travaux de 1980, Kagan et Namy ont généré le diiodure de samarium en utilisant du samarium métallique sous forme de poudre mélangé à une quantité stœchiométrique de 1,2-diiodoéthane dans le THF (Figure 19).⁶⁹



Figure 19: Préparation de SmI₂ selon Kagan et Namy

Cette réaction est réalisée à température ambiante sous courant d'argon ou d'azote. Après 5h d'agitation une solution de SmI₂ dans le THF (Figure 18) de concentration 0.1M possédant une couleur bleue intense caractéristique est obtenue. C'est aujourd'hui encore la méthode la plus couramment utilisée pour la préparation de ce réactif.

Quelques années plus tard, Molander⁷⁰ et Imamoto⁷¹ ont proposé deux méthodes alternatives pour la préparation de solutions de SmI₂ à partir, respectivement, de diidométhane et de diiode en tant qu'oxydant. Plus récemment de nouvelles modifications permettant de diminuer considérablement le temps de réaction ont vu le jour. Concéllon a utilisé la sonication d'un mélange de samarium métallique et d'iodoforme pour générer l'espèce réductrice en seulement 5 minutes.⁷² L'utilisation de ces mêmes réactifs à 180°C sous irradiation microondes pour un temps de réaction identique, a également permis à Hilmersson d'obtenir une solution titrée de SmI₂.

⁶⁹ P. Girard, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693

⁷⁰ G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1439

⁷¹ T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, 501

⁷² J. M. Concéllon, H. Rodriguez-Solla, E. Bardales, M. Huerta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775

C.1.2. Un agent réducteur puissant

Le samarium divalent est utilisé en tant que réducteur monoélectronique puissant. En conditions douces, il est capable de transférer sélectivement un ou deux électrons de façon successive. Au cours d'une transformation induite par le diiodure de samarium, des intermédiaires radicalaires et anioniques peuvent ainsi être générés (Figure 20).

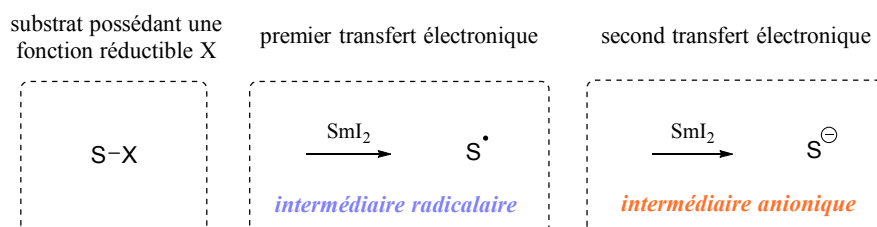


Figure 20: Intermédiaires réactionnels impliqués dans une réaction de samariation réductrice

La valeur du potentiel d'oxydation de SmI_2 dans le THF est de $-1.33V$.⁷³ Un aspect particulièrement intéressant de ce composé est la possibilité de moduler cette valeur par l'utilisation de cosolvants ou d'additifs.

Le HMPA représente un des additifs les plus employés dans les réactions de samariation.⁷⁴ En 1987, Inanaga a été le premier à montrer que l'association HMPA- SmI_2 augmentait considérablement la réactivité de ce réducteur. Par la suite, Flowers II a mis en évidence l'influence de la concentration en additif sur le potentiel d'oxydation du SmI_2 .⁷³ Les résultats qu'il a obtenus sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Equivalents de HMPA ajoutés à une solution 0.5mM de SmI_2 dans le THF ^(a)	Potentiel d'oxydation (Volt)
0	-1.33
1	-1.43
2	-1.46
3	-1.95
4	-2.05
5	-2.05

^(a) électrode de référence $Ag/AgNO_3$

Tableau 2 : Modification du potentiel d'oxydation du diiodure de samarium par ajout d'HMPA.

⁷³ M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137

⁷⁴ J. Inanaga, M. Ishikawa, Y. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1485

L'ajout de 4 équivalents de HMPA diminue le potentiel de 0,72V. Pour expliquer ce phénomène il faut comparer la structure du SmI_2 à celle du complexe $\text{SmI}_2\text{-HMPA}$. Le samarium a pour propriété d'être une espèce très oxophile et moyennement azaphile.⁷⁵ Il possède une importante capacité à former des complexes $[\text{SmI}_2\text{-ligand}]$. Il est donc probable que le HMPA, qui est une base de Lewis, se lie au samarium pour former ce type d'espèces. L'environnement du métal s'en trouve alors modifié et sa réactivité influencée. L'étude cristallographique de certains de ces complexes a été réalisée et a permis d'en déduire les structures et géométries. Ainsi, en solution dans le THF, le diiodure de samarium adopterait une géométrie bipyramidale à base pentagonale dans laquelle les molécules de THF entourent l'espèce métallique et les deux atomes d'iode se trouvent sur les positions apicales (Figure 21).⁷⁶

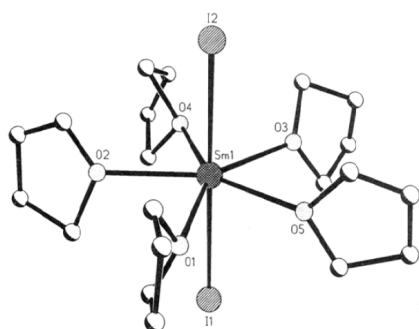


Figure 21: Structure du complexe $\text{SmI}_2(\text{THF})_5$ ⁷⁶

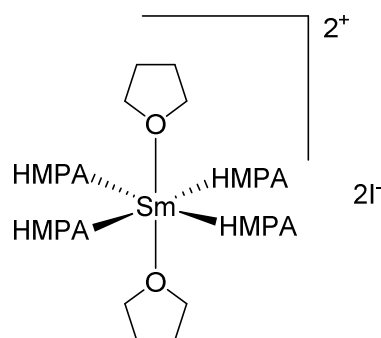


Figure 22: Structure de $[\text{Sm}(\text{HMPA})_4(\text{THF})_2]^{2+}, 2\text{I}^-$

En revanche, en présence de HMPA il semble que la géométrie du complexe évolue. Toutefois, une ambiguïté sur sa structure exacte est née de l'avis divergent de deux équipes. En 1994, Hou a isolé et caractérisé la structure sous forme d'un complexe octaédrique $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$ ⁷⁷ tandis que selon Skrydstrup, l'espèce principale serait le cluster ionique $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4(\text{THF})_2]^{2+}, 2\text{I}^-$. Le samarium est toujours entouré de 4 ligands HMPA, mais il est supposé que les deux atomes d'iode soient expulsés de la sphère de coordination et remplacés par deux molécules de THF (Figure 22).⁷⁸ Néanmoins, les structures des complexes $\text{SmI}_2\text{-HMPA}$ proposées par les deux équipes sont en accord avec les résultats de Flowers II qui avait constaté que l'ajout de plus de quatre équivalents de cet additif n'avait plus d'effet sur le potentiel d'oxydation de SmI_2 (Tableau 2).⁷³

Tous ces changements structuraux ont pour conséquence d'augmenter le pouvoir réducteur de l'espèce métallique et à l'heure actuelle, l'explication d'un tel phénomène ne repose que sur des

⁷⁵ N. Kaltsoyannis, P. Scott, *The f-elements*, Oxford Chemistry Primers **1999**, n°76, Oxford University Press

⁷⁶ W. J. Evans, T. S. Gammersheimer, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8999

⁷⁷ (a) Z. Hou, Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205 (b) Z. Hou, Y. Zhang, Y. Wakatsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 149

⁷⁸ R. J. Enemaerker, T. Hertz, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3747

suppositions.⁷⁹ Ainsi, l'addition de HMPA pourrait permettre une meilleure dissociation des agrégats de $\text{SmI}_2(\text{THF})_5$ le rendant plus réactif. Il est également envisageable que la présence de cette base de Lewis dans la sphère de coordination du samarium perturbe le niveau énergétique des orbitales 4f, augmentant alors l'énergie de l'orbitale haute occupée. Finalement, le passage de Sm(II) à Sm(III) serait favorisé par l'utilisation de HMPA qui stabiliserait préférentiellement l'état trivalent par rapport à l'état divalent.

Cependant, le HMPA est un composé qui présente une forte toxicité. C'est une des raisons pour lesquelles d'autres bases de Lewis augmentant également le pouvoir réducteur de SmI_2 ont été proposées. Quelques exemples, rapportés par Flowers II, sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous.⁸⁰

Espèces réductrices	Potentiel d'oxydation de SmI_2 dans le THF ^{(a),(b)} (Volt)	Rapport stœchiométrique additif/ SmI_2
SmI_2	-1.33	-
$\text{SmI}_2\text{-DBU}$	-1.84	60
$\text{SmI}_2\text{-TMU}$	-2.04	60
$\text{SmI}_2\text{-HMPA}$	-2.05	4
$\text{SmI}_2\text{-DMPU}$	-2.21	30

^(a) électrode Ag/AgNO_3 ^(b) concentration en SmI_2 , 5mM

Tableau 3 : Influence de l'utilisation de bases de Lewis sur le potentiel d'oxydation du diiodure de Samarium.

Ainsi, le DBU⁸¹, la DMPU⁸² ou encore la TMU⁸³ permettent d'augmenter le pouvoir réducteur du samarium mais le nombre d'équivalents à ajouter pour une augmentation de potentiel semblable à celle apportée par le HMPA est considérable.

Lors d'une réaction impliquant le diiodure de samarium, des sources de protons peuvent être introduites dans le milieu. Tout comme les bases de Lewis elles sont capables d'influer sur les propriétés réductrices du SmI_2 . Cependant, elles agissent également en tant que donneurs de protons piégeant alors les intermédiaires anioniques et organométalliques générés lors des réactions de réduction. Les donneurs de proton les plus couramment utilisés sont les alcools, les diols ou l'eau.

⁷⁹ G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3132

⁸⁰ M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4429

⁸¹ W. Cabri, I. Candiani, M. Colombo, L. Franzoi, A. Bedeshchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 949

⁸² G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3132

⁸³ M. Hojo, H. Aihara, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3533

Enfin des sels de métaux peuvent être utilisés dans ces réactions de samariation réductrice. Il peut s'agir de sels, organiques ou non, tels que LiOCH_3 , LiNH_2 , KOH , LiCl , LiBr ou encore des halogénures de Fe(III) ou de Ni(II) .⁸⁴ Cependant, bien qu'il soit prouvé que l'addition de ces différentes espèces augmente l'efficacité des réactions, leur rôle exact n'est toujours pas clairement défini.

C.1.3. Utilisation du diiodure de samarium en synthèse organique

Le samarium divalent est une espèce capable de réduire une très grande variété de fonctions chimiques (Figure 23). Son utilisation en synthèse organique a fait l'objet d'un livre récent⁸⁵ et de plusieurs revues.⁸⁶

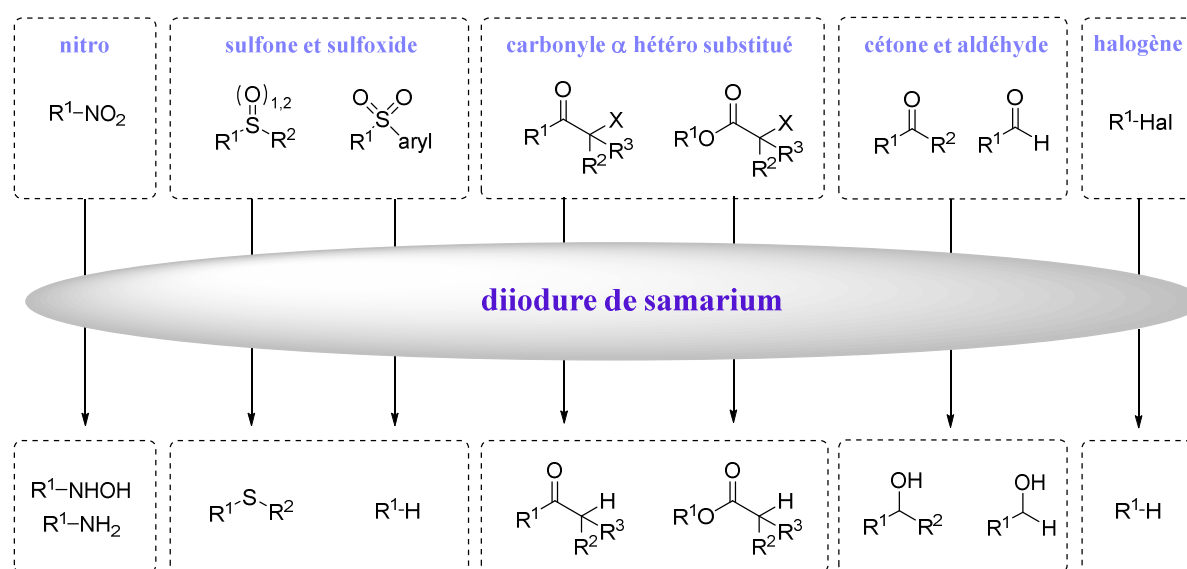


Figure 23: Quelques exemples de fonctions réductibles par SmI_2

Il est ainsi possible de réduire les halogénures d'alcanes, les aldéhydes, les cétones, ainsi que les esters et les acides aromatiques, mais également les fonctions nitro, sulfoxydes et sulfones. La réduction de dérivés carbonylés α -hétérosubstitués tels une cétone ou un ester est elle aussi envisageable. Pour certaines de ces réactions, le samarium (II) n'est malheureusement pas assez

⁸⁴ (a) Y. Kamochi, T. Kudo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3511 (b) J. R. Fuchs, M. L. Mitchell, M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8157. (c) F. Machrouhi, B. Hamman, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 633 (d) F. Machrouhi, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7183 (e) F. Machrouhi, E. Parlea, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2431 (f) F. Machrouhi, J.-L. Namy, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11111 (g) F. Machrouhi, J.-L. Namy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1315 (h) N. Miquel, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111 (i) H. Y. Kang, S. E. Song, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 937

⁸⁵ D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, Editors, *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide: A Practical Guide*. Royal Society of Chemistry Publishing: **2010**.

⁸⁶ (a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351 (b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321 (c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307 (d) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745 (e) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7140 (f) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, 32, 607

puissant pour permettre la réduction et l'emploi des différents additifs mentionnés dans le paragraphe précédent s'avère parfois nécessaire.

Il est important de noter que le diiodure de samarium permet également de générer de nouvelles liaisons C-C très importantes en synthèse organique. (Figure 24).

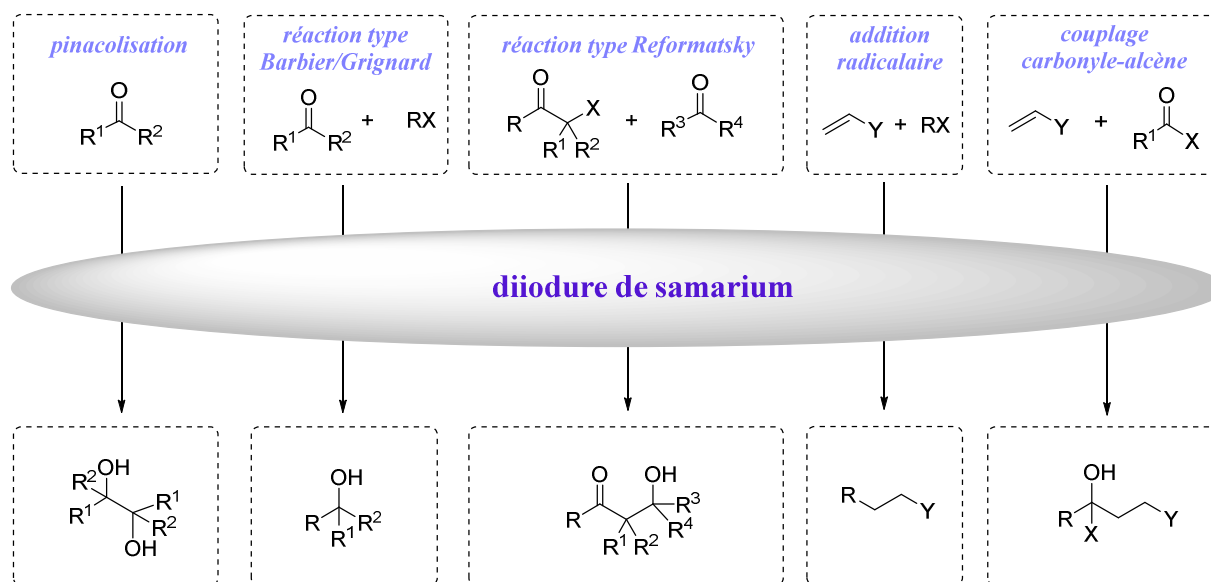


Figure 24: Formations de liaisons C-C induites par le diiodure de samarium

Comme nous l'avons expliqué précédemment, un des objectifs du laboratoire est la préparation de dérivés C-sialylés. L'utilisation de ce métal en tant que précurseur à la formation de liaisons carbone-carbone en position anomère de l'acide sialique a donc été envisagée. Une telle approche a principalement été suggérée par les nombreux exemples déjà rapportés dans la littérature concernant la synthèse de divers C-glycosides par l'utilisation de SmI_2 . Un aperçu de ces réactions sera développé dans le paragraphe suivant.

C.2. Synthèse de C-glycosides promue par SmI_2

Comme il a été expliqué dans ce chapitre, les réactions utilisant le diiodure de samarium peuvent conduire à l'obtention de deux types d'intermédiaires réactionnels, les radicaux et les espèces anioniques. Ce métal divalent peut être employé en chimie des sucres pour la réduction de fonctions en position anomère. La formation des intermédiaires **29-2** et **29-3** ainsi que leur couplage inter- ou intramoléculaire avec un électrophile ont été envisagés (Figure 25).

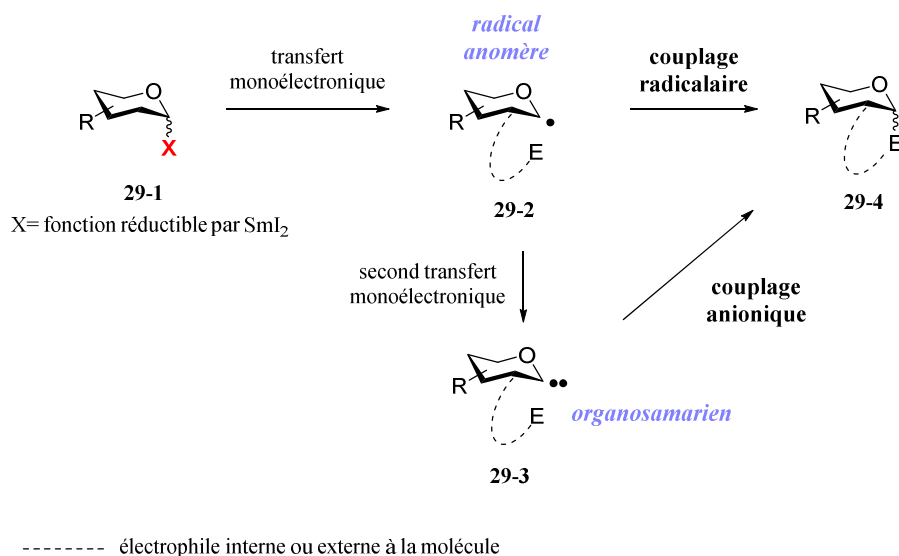


Figure 25 : Voies de transformation possibles lors des réactions de couplage induites par SmI_2 en série sucre

C'est incontestablement Sinaÿ et Beau qui ont le plus contribué à l'introduction de la chimie du samarium pour la formation de C-glycosides. Deux grands types de réactions ont été étudiés : les cyclisations radicalaires ainsi que des réactions de couplage entre un organosamarien et un dérivé carbonylé. Les groupements réductibles les plus employés pour la formation de C-glycosides sont les dérivés aromatiques phénylsulfones et 2-pyridylsulfones. Pour le premier la réduction par le diiodure de samarium nécessite l'emploi d'un additif, ce qui n'est pas le cas pour le second groupement.

C.2.1. Cyclisations radicalaires

En 1992, le groupe de Sinaÿ a été le premier à introduire le samarium divalent comme réactif permettant de synthétiser un dérivé C-glycoside.⁸⁷ Leur méthodologie s'est inspirée des travaux de De Mesmaecker qui 3 ans auparavant avait obtenu le même C-glycoside **31** par cyclisation 5-*exo-trig*. Celle-ci mettait alors en jeu le dérivé glucose **30** possédant en position anomère un groupement phénylsélénium en α duquel avait été placé un éther d'allyle comme accepteur de radicaux (Schéma 13).⁸⁸ En présence d'hydrure de tributylétain et d'AIBN comme promoteur radicalaire, les auteurs avaient obtenu le C-glycoside **31** avec un excellent rendement de 90%.

⁸⁷ P. de Pouilly, A. Chénédé, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8065

⁸⁸ A. De Mesmaecker, P. Hoffman, B. Ernst, P. Hug, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6307

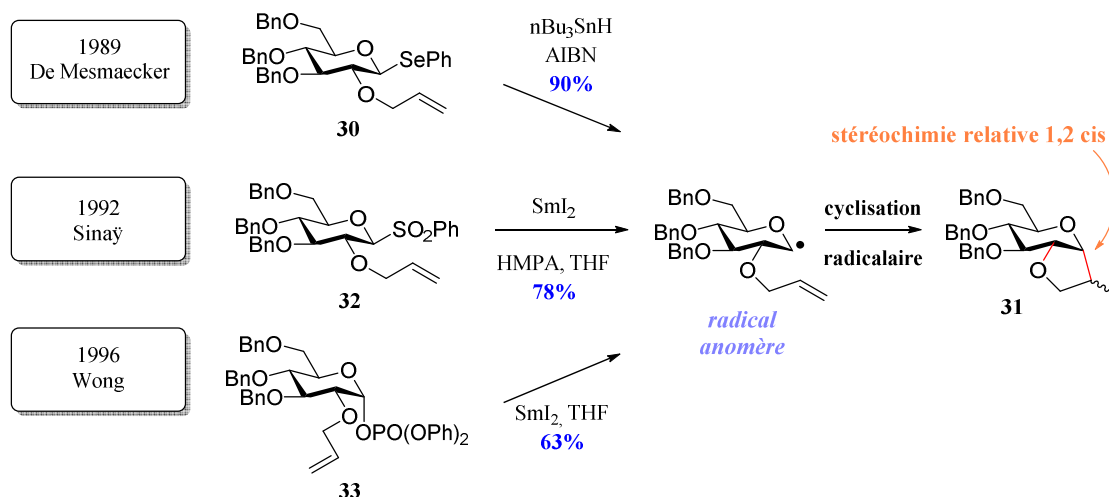


Schéma 13: Cyclisation 5-exo-trig selon De Mesmaecker, Sinaÿ et Wong

Sinaÿ *et al.* ont quant à eux réduit par le diiodure de samarium le précurseur **32** de structure très similaire à celui proposé par De Mesmaecker, possédant cette fois-ci une phénylsulfone anomère. Cette cyclisation, nécessitant toutefois l'ajout de HMPA, a permis d'obtenir le glycoside **31** avec un rendement de 78%. Quelques années plus tard la même réaction a été reproduite par Wong sans additif pour la réduction du glucose **33** porteur d'un groupement phosphate en position anomère.⁸⁹

En 1994, Beau et Skrydstrup ont développé une version analogue de cette réaction de cyclisation radicalaire initiée par le diiodure de samarium, qui a cette fois-ci permis d'obtenir un mime de disaccharide.⁹⁰ Cette méthode inspirée des travaux de Stork,⁹¹ a été réalisée à partir du dérivé glucose **34** porteur en position C2 d'un piège radicalaire lié *via* un atome de silicium entre les deux unités osidiques (Schéma 14). L'insaturation judicieusement placée a permis la cyclisation 5-*exo-dig* de façon parfaitement stéréosélective.

⁸⁹ S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2671

⁹⁰ D. Mazéas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1383

⁹¹ G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7054

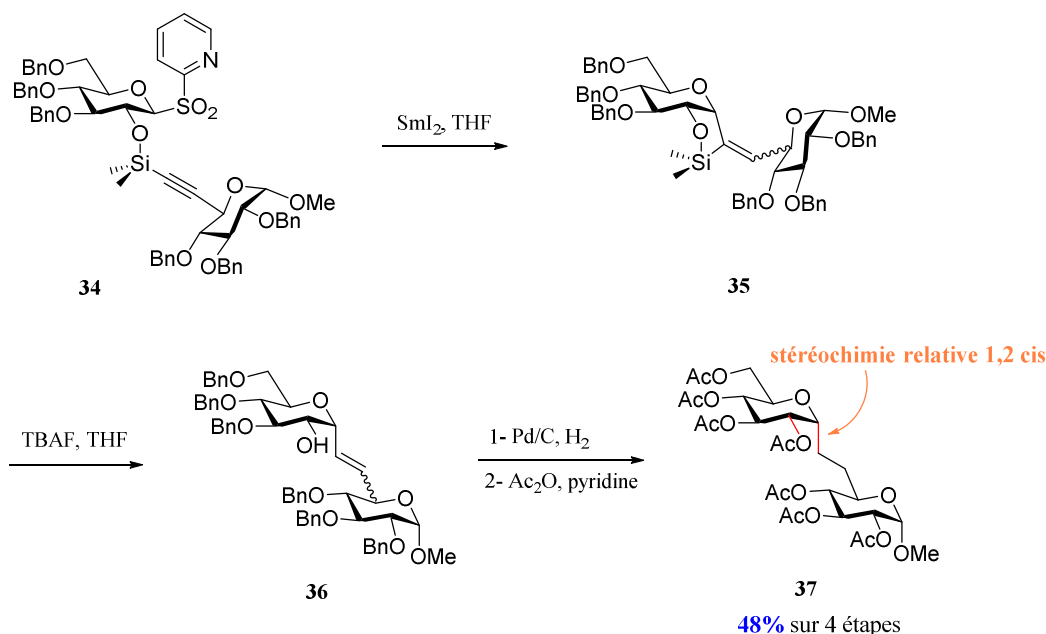


Schéma 14: Formation d'un dérivé C-isomaltoside par cyclisation 5-exo-dig selon Beau et Skrydstrup

L'éther silylé du dérivé **35** obtenu a ensuite été coupé par l'action du TBAF. Finalement après une étape d'hydrogénolyse et de protection des hydroxyles par des groupements acétates, le disaccharide **37**, mime carboné du méthylisomaltoside acétylé, a été isolé avec un rendement de 48% sur 4 étapes et une parfaite sélectivité α . Contrairement au groupement phénylsulfone, la réduction de son analogue azoté 2-pyridylsulfone par le diiodure de samarium n'a pas nécessité l'ajout d'additif.

La même année, Sinaÿ *et al.* ont publié une approche similaire de cyclisation radicalaire.⁹² Dans cet exemple, une phénylsulfone anomère est utilisée en tant que groupement réductible par SmI_2 , et l'accepteur de radicaux est une double liaison exocyclique (Schéma 15).

⁹² A. Chénédé, E. Perrin, E. D. Rekaï, P. Sinaÿ, *Synlett* **1994**, 420

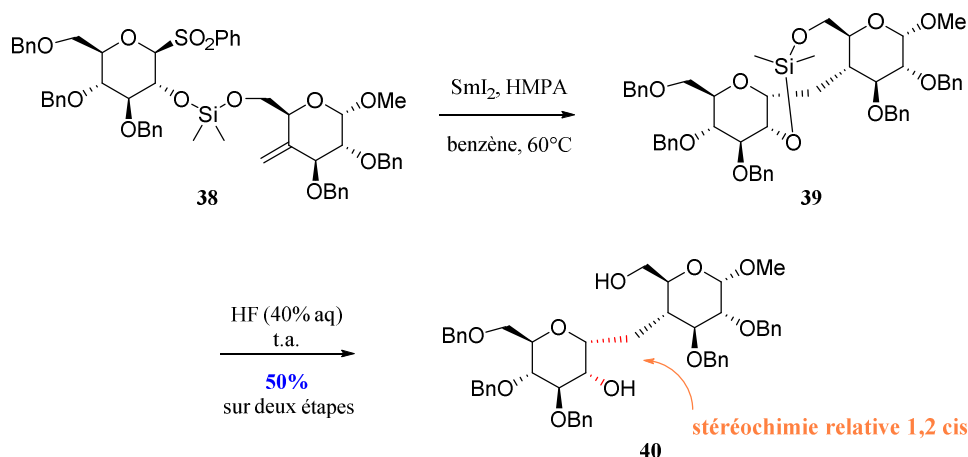


Schéma 15: Cyclisation 9-endo-trig pour la formation d'un dérivé C-maltoside selon Sinaÿ.

Cette cyclisation de type 9-endo-trig réalisée à partir du dérivé **38** a abouti à la formation du cycle à 9 chaînons **39**. Après coupure des liaisons silicium-oxygène, le disaccharide **40** dont la structure est un mime carboné de méthylmaltoside, a été isolé avec un rendement de 50% sur deux étapes et une sélectivité α totale.

L'avantage des cyclisations radicalaires présentées ci-dessus est qu'elles permettent de contrôler totalement la stéréochimie de la liaison C-glycosidique formée. Celle-ci est en effet entièrement dépendante de l'orientation axiale ou équatoriale de l'accepteur de radicaux. L'application de ces méthodes de couplage a donc exclusivement mené à l'obtention de produits de glycosylation de type 1,2 *cis*.

C.2.2. Réactions de couplage anionique

Les réactions de couplage anionique représentent la partie la plus importante de la chimie de formation des C-glycosides utilisant SmI₂. De même que pour les cyclisations radicalaires, ces réactions se font à partir d'un glycoside porteur d'une fonction réductible en position anomère mais l'accepteur est cette fois un dérivé carbonyle de type cétone ou aldéhyde. Elles ont été rapportées pour la première fois en 1991 par l'équipe de Sinaÿ qui a étudié la réaction entre le chloro-2-désoxyglucose **41** et la cyclopentanone en présence d'une solution de SmI₂ 0.1M contenant 5% de HMPA (Schéma 16).⁹³ Les C-glycosides **42** correspondants ont été isolés avec des rendements de 44% et 20% en faveur de l'anomère α .

⁹³ P. de Pouilly, B. Vauzeilles, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1991**, 313, 1391

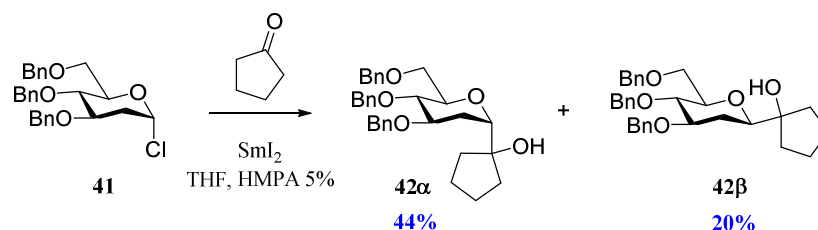


Schéma 16: Couplage anionique d'un chlorure de glycosyle sur la cyclopentanone promu par SmI_2 selon Sinaj.

Cette méthodologie pour la construction des disaccharides C-glycosylés à partir des dérivés mannose **43** ou galactose **46** possédant une pyridylsulfone en position anomère a été reprise au laboratoire. Ces espèces ont été respectivement couplées avec les dérivés de méthyl mannosides **44** et **47** portant une fonction aldéhyde (Schéma 17).^{94, 95}

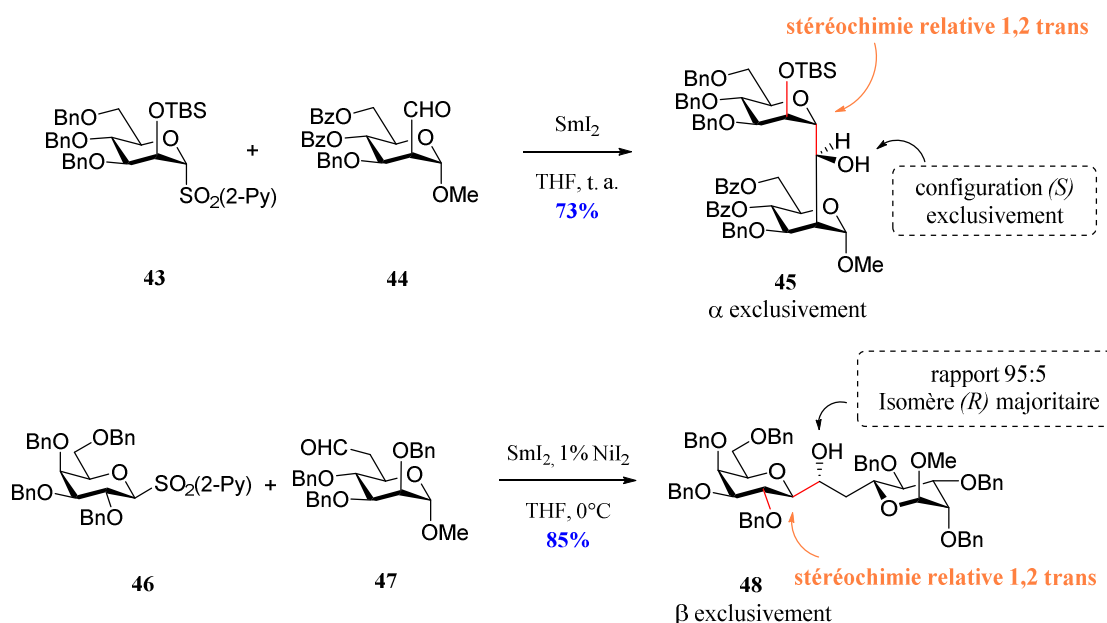


Schéma 17: Formation de C-glycosides par couplage anionique selon Beau.

Dans ces deux exemples, les disaccharides **45** et **48** ont été obtenus avec de très bons rendements et une stéréosélectivité α/β totale. Les nouveaux centres stéréogènes formés ont également montré une très bonne sélectivité.

Il est important de remarquer que les produits de C-glycosylation obtenus lors de ces couplages anioniques présentent toujours une stéréochimie relative 1,2-trans quelle que soit la stéréochimie des composés de départ.

⁹⁴ O. Jarreton, T. Skrydstrup, J.-F. Espinosa, J. Jiménez-Barbero, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430

⁹⁵ M. Miquel, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111

Cette chimie a été beaucoup utilisée pour la formation de C-glycosides. Les quelques réactions citées ci-dessus ne sont que des exemples parmi beaucoup d'autres.⁹⁶ Dans la continuité de ces travaux, elle a par la suite été appliquée à la formation des C-sialosides et le détail de ces réactions de couplages est développé dans le paragraphe suivant.

C.3. Synthèse de C-sialosides : couplages de type Reformatsky

C.3.1. Avant-propos : la réaction de Reformatsky

En 1849, Frankland a décrit la synthèse de composés alkyl zinc en mélangeant des dérivés iodoalcanes et du zinc métallique.⁹⁷ Ce premier pas a suscité un grand intérêt pour la chimie des organométalliques qui n'a depuis cessé de se développer. Ainsi, Reformatsky,⁹⁸ Grignard⁹⁹ ou encore Barbier¹⁰⁰ sont considérés comme des pionniers dans cette chimie. De façon générale on considère ces intermédiaires organométalliques comme des espèces nucléophiles permettant la formation de liaisons C-C.

A la fin du 19^{ème} siècle, Reformatsky a obtenu des β -hydroxyesters à partir d'esters α -halogénés en présence de zinc et d'électrophiles tels que des aldéhydes ou des cétones (Schéma 18).⁹⁸ La première étape de cette réaction consiste en l'insertion du zinc dans la liaison carbone-halogène. Elle conduit à l'obtention d'un intermédiaire organozincique **49-1**, qui s'additionne ensuite sur le dérivé carbonyle formant ainsi la nouvelle liaison C-C.

⁹⁶ (a) D. Mazéas, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 909 (b) T. Skrydstrup, D. Mazéas, M. El-Mouchir, G. Doisneau, C. Riche, A. Ciaroni, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1342 (c) T. Skrydstrup, O. Jarreton, D. Mazéas, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 655 (d) O. Jarreton, T. Skrydstrup, J. F. Espinosa, J. Jiménez-Barbero, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430 (e) D. Urban, T. Skrydstrup, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1996**, 1883 (f) L. Andersen, L. M. Mikkelsen, J.-M. Beau, T. Skrydstrup, *Synlett* **1998**, 1393 (g) S. Palmier, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1097

⁹⁷ E. Frankland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171

⁹⁸ S. Reformatsky, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1210

⁹⁹ V. Grignard, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1900**, 130, 1322

¹⁰⁰ P. Barbier, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1899**, 128, 110

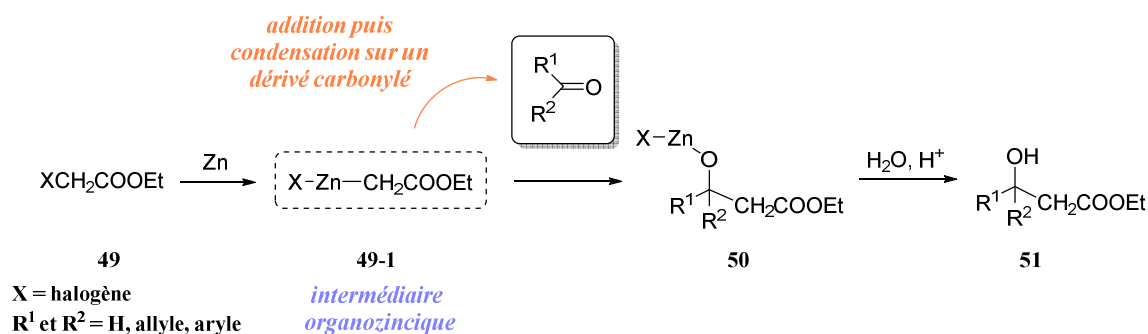


Schéma 18: Synthèse de β-hydroxyester selon Reformatsky

Depuis sa première description en 1887, la réaction de Reformatsky a été grandement étudiée et son domaine d'application considérablement développé. Ainsi, de nouveaux métaux ou catalyseurs capables de remplacer le zinc ont été décrits et les électrophiles de types carbonylés initialement employés ont été largement diversifiés (nitriles, amides, phosphonates et accepteurs de type Michael).¹⁰¹

La définition de cette réaction a alors été complétée. On parle aujourd'hui d'une réaction de type Reformatsky comme de la réaction entre un énolate résultant de l'insertion oxydante d'un métal dans une liaison carbone-halogène activée par un dérivé carbonyle vicinal, sur une espèce électrophile (Schéma 19).

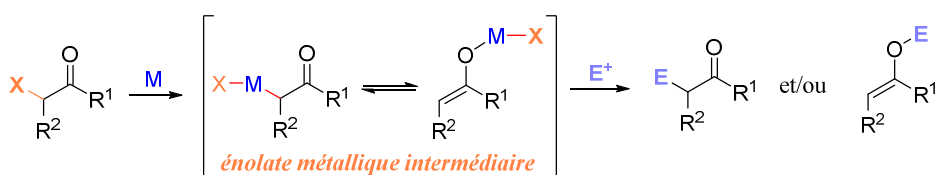


Schéma 19: Réaction de couplage de type Reformatsky.

L'un des avantages majeurs de cette réaction est qu'elle s'effectue dans des conditions neutres contrairement aux réactions d'aldolisation qui nécessitent une base pour générer l'énolate ou un acide pour activer l'électrophile. Cependant, elle présente l'inconvénient de conduire à de faibles rendements et stéréosélectivités. L'utilisation d'auxiliaires chiraux principalement dérivés de menthol,¹⁰² oxazolidines¹⁰³ ou encore oxazinanones¹⁰⁴ a grandement contribué à l'amélioration des

¹⁰¹ F. Orsini, G. Sello, *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1. Pour des accepteurs de Michael voir : 111-135 A. Sheppard, M. J. Miller, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I*, **1990**, 2519

¹⁰² (a) B. B. Shankar, M. P. Kirkup, S. W. McCombie, J. W. Clader, A. K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4095 (b) D. Basavaiah, T. K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3417

¹⁰³ (a) Y. Ito, A. Sasaki, K. Tamoto, M. Sunagawa, S. Terashima, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2801 (b) Y. Kobayashi, Y. Ito, S. Terashima, *Tetrahedron* **1992**, 48, 55 (c) S. Fuzukawa, H. Matsuzawa, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702 (d) S. Fuzukawa, M. Tatsuzawa, K. Hirano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6899

¹⁰⁴ (a) M. Seki, K. Kondo, T. Iwasaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2851 (b) K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda, T. Yamanaka, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1096 (c) K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda, T. Yamanaka, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2877 (d) D. K. Pyun, W. J. Jeong, H. J. Hung, J. H. Kim, J. S. Lee, C. H. Lee, B. J. Kim, *Synlett* **2001**, 1950

dia- et énantiosélectivités. Le potentiel de ces réactions de type Reformatsky est considérable et leurs utilisations en synthèse organique pour la formation de liaison C-C très répandues.¹⁰⁵

Un autre intérêt de la réaction de Reformatsky est qu'elle puisse être réalisée avec d'autres métaux que le zinc. Ainsi, l'indium^{106,107} ou le chrome¹⁰⁸ peuvent être utilisés en tant qu'espèces métalliques dans ces réactions. Récemment, un couplage de type Reformatsky utilisant un dérivé du chrome (II) a été utilisé comme étape clef dans la synthèse du squelette carboné d'un diterpénoïde de la tonantzitlolone (Schéma 20).¹⁰⁹

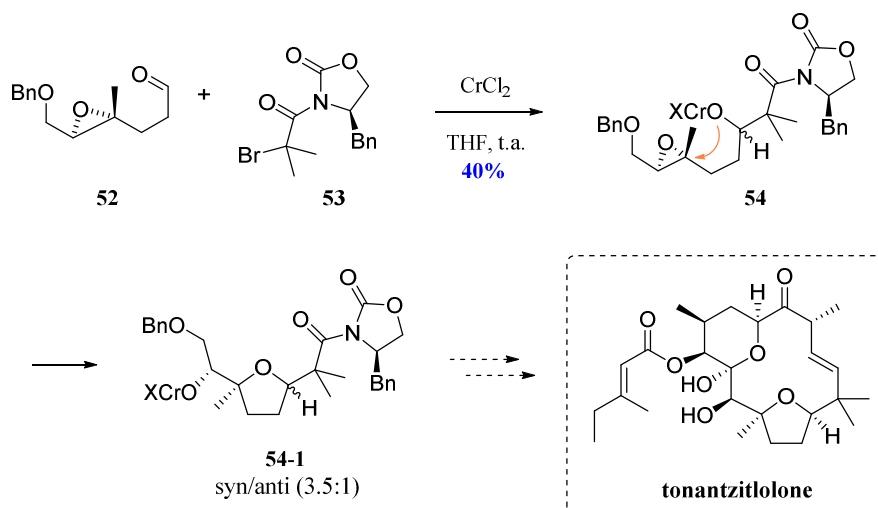


Schéma 20: Couplage de type Reformatsky induit par l'utilisation de chrome pour la synthèse de la tonantzitlolone.

L'énolate de chrome généré par l'action du CrCl_2 sur l'oxazolidinone α-bromoacylée **53** s'additionne sur la fonction aldéhyde du dérivé hexanal **52**. L'alcoolate **54** résultant de cette réaction de type Reformatsky réagit ensuite de façon intramoléculaire sur la fonction époxyde pour conduire au dérivé furanique **54-1**, précurseur potentiel de la tonantzitlolone, avec un rendement modéré de 40% et un rapport *syn/anti* de 3.5:1.

C.3.2. SmI_2 dans les couplages de Reformatsky

Le samarium est lui aussi apparu comme un métal de choix pour les réactions de type Reformatsky. En 1986, Molander a montré que l'utilisation de diiodure de samarium permettait

¹⁰⁵ Quelques revues : (a) R. Ocampo, W. R. Dolbier, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325 (b) C. J. Li, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643 (c) Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571

¹⁰⁶ (a) J. Podlech, T. C. Maier, *Synthesis* **2003**, 633

¹⁰⁷ (a) C. Peppe, R. P. das Chagas, *Synlett* **2006**, 605 (b) S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* **2004**, 4475 (c) S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10408

¹⁰⁸ (a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991 (b) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1, 1

¹⁰⁹ R. Wittenberg, C. Beier, G. Drager, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4454

d'envisager la réduction d'une grande diversité de dérivés carbonylés α -hétérosubstitués en conditions neutres et en présence de nombreux groupements fonctionnels (Schéma 21).¹¹⁰

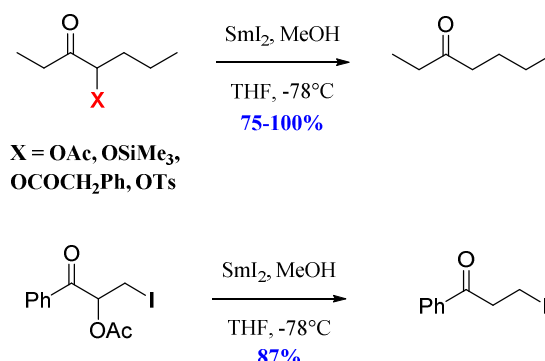


Schéma 21 : Réduction de dérivés carbonylés α -hétérosubstitués par SmI_2 selon Molander

Les auteurs ont notamment rapporté la réduction de cétones aliphatiques ou cycliques α -oxygénées, halogénées, sulfanylées, ou encore sulfonylées, mais aussi celle de dérivés bromo ester. Ces réactions menées en présence d'un donneur de proton et parfois de HMPA ont permis d'obtenir les cétones ou esters correspondants avec de bons rendements. La réduction de dérivés carbonylés α -hétérosubstitués est aujourd'hui l'une des applications les plus courantes de SmI_2 en synthèse organique.

La réduction de ces carbonyles α -substitués est également une excellente méthode pour générer des énoates de samarium (III) qui peuvent alors être utilisés pour la formation de liaisons C-C. Les résultats obtenus en termes de rendement et stéréosélectivité sont souvent meilleurs qu'avec le zinc et les applications en synthèse organique utilisant ces espèces se sont rapidement multipliées.¹¹¹ Une revue rédigée par Procter en 2008 donne un très bon aperçu de la chimie des énoates de samarium et de leurs applications.¹¹² Le premier exemple de réduction d'un α -bromoester par le samarium a été proposé par Kagan dès 1980 qui a décrit la réaction entre le bromopropionate d'éthyle **55** énantiomériquement pur et la cyclohexanone (Schéma 22).¹¹³ Le β -hydroxy ester **56** a été isolé à hauteur de 51% avec perte de la chiralité.

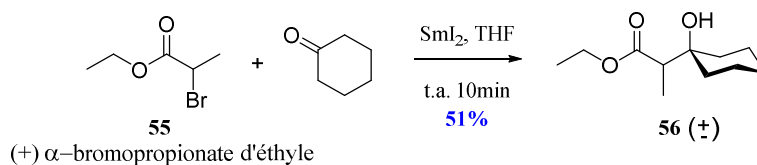


Schéma 22: Samariation réductrice entre un α -bromoester et la cyclohexanone selon Kagan

¹¹⁰ G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135

¹¹¹ (a) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745 (b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307 (c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321 (d) T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345 (e) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29

¹¹² I. M. Rudkin, L. C. Miller, D. J. Procter, *Organomet. Chem.* **2008**, 34, 19

¹¹³ P. Girard, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 108, 2693

Typiquement, ces réactions de type Reformatsky sont réalisées dans des conditions de Barbier dans lesquelles les substrats sont introduits avant l'espèce réductrice.¹⁰⁰ La plupart ont été appliquées à la réalisation de couplages intramoléculaires permettant de former des cycles de tailles variées souvent difficiles à synthétiser par d'autres méthodes.¹¹⁴ Les réactions de Reformatsky en version intramoléculaire seront plus amplement détaillées dans le chapitre III.

En se basant sur leurs travaux de 1986 concernant la réduction de dérivés α -hétérosubstitués, l'équipe de Molander a proposé pour ces réactions l'existence d'un intermédiaire énolate de samarium. Celui-ci peut être formé selon deux mécanismes.

Après le transfert d'un premier électron vers le carbonyle de l'ester **57** (voie A, Schéma 23) le radical cétyle **57-1** formé serait réduit en une espèce anionique **57-2** suite à un second transfert électronique. L'énolate de samarium **57-5** serait alors obtenu après β -élimination du groupement en α du carbonyle.

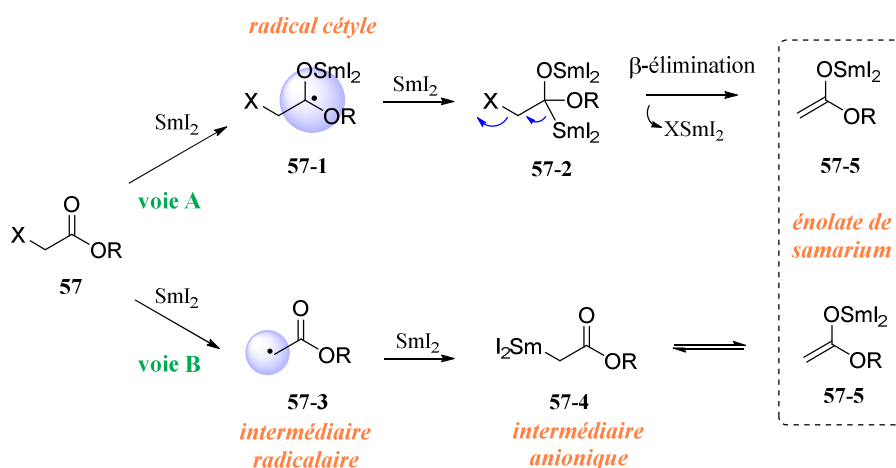


Schéma 23: Mécanismes envisagés pour la formation de l'énolate de samarium.

Selon la seconde voie (voie B, Schéma 23) il est envisagé que le premier transfert électronique permette la réduction de la liaison C-X du précurseur **57** conduisant au radical **57-3** en α du carbonyle. Le dérivé anionique **57-4** résultant du second transfert d'électron serait alors en équilibre avec l'énolate de samarium **57-5**.

Selon l'étude menée par Skrydstrup sur l'alkylation de dérivés peptidiques, les deux mécanismes réactionnels (Schéma 23) sont envisageables et sûrement très fortement dépendants de la nature du groupement réductible X.¹¹⁵ En effet, si X est meilleur groupement partant qu'accepteur d'électrons, il est probable que la voie A soit favorisée. C'est notamment le cas pour les groupements acétates ou benzoates. A l'inverse, lorsque X est un groupement 2-pyridylsulfone, très bon accepteur d'électron, le second mécanisme serait probablement favorisé (voie B, Schéma

¹¹⁴ D. J. Edmons, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371

¹¹⁵ M. Ricci, P. Blakskjaer, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12413

23). Malgré les incertitudes mécanistiques qui persistent toujours, l'intermédiaire supposé énolate de samarium n'ayant jamais été piégé, l'existence de cette espèce est aujourd'hui communément acceptée.

C.3.3. Application à la synthèse de C-sialosides

Comme vu précédemment, le samarium (II) permet d'effectuer des couplages de type Reformatsky puisqu'il est capable de réduire certaines fonctions en α d'un carbonyle. La particularité structurale de l'acide sialique qui possède un groupement acide carboxylique en position 2 permet alors d'envisager ce type de réaction. Un groupement anomère judicieusement choisi peut être réduit par le diiodure de samarium et conduire à l'intermédiaire organosamarien en équilibre avec l'énolate correspondant capable de réagir sur un dérivé carbonylé cétone ou aldéhyde (Schéma 24).

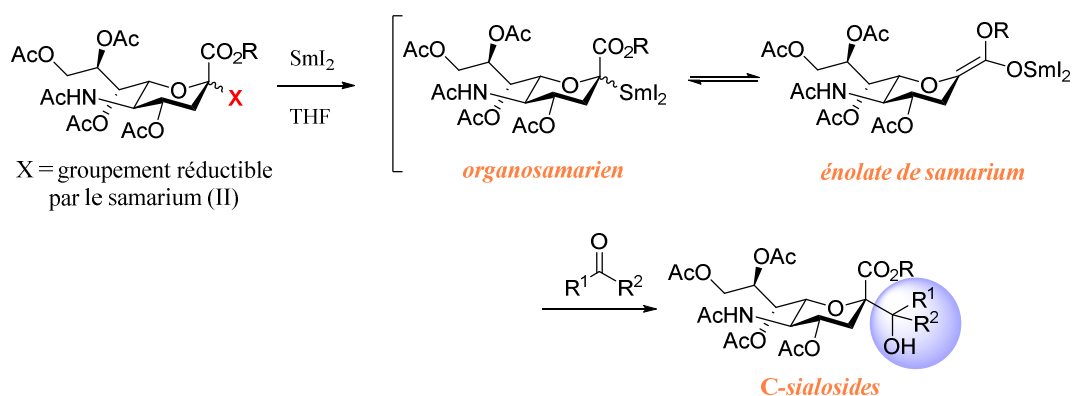


Schéma 24: Formation de l'énolate de samarium à partir des acides sialiques

Cette chimie utilisant le diiodure de samarium appliquée à la formation de C-sialosides a été exclusivement développée par les groupes de Linhardt et de Beau.

En 1997, l'équipe de Linhardt a pour la première fois réalisé cette réaction de couplage impliquant un dérivé de l'acide sialique, un dérivé carbonylé et le samarium divalent.¹¹⁶ En se basant sur les travaux antérieurs de l'équipe de Beau sur les C-glycosides,^{90,95,96} le dérivé **58** possédant un groupement anomère 2-pyridylsulfone a été utilisé. Dans un premier temps, celui-ci a été engagé dans une réaction de couplage avec la *t*-butylcyclohexanone (Schéma 25). Le C-sialoside **59** a été obtenu avec un excellent rendement (90%) et une parfaite sélectivité α . Un second couplage du dérivé **58** avec la fonction aldéhyde du dérivé de galactose **60** a également fourni de très bons résultats. Pour cette seconde synthèse, il semble, selon les auteurs, que le nouveau centre *exo* cyclique formé soit obtenu de façon totalement stéréosélective.

¹¹⁶ R. I. Vlahov, P. I. Vlahova, R. J. Linhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1480

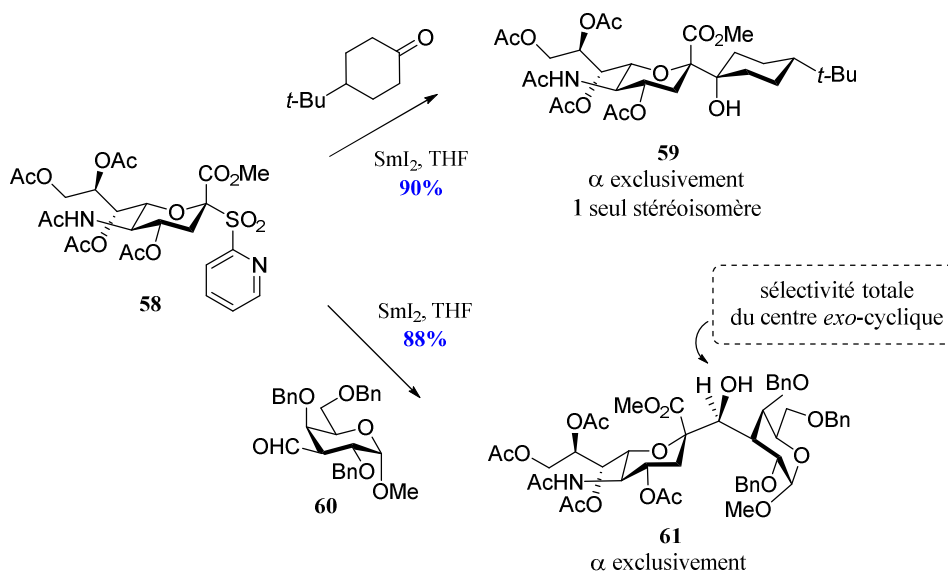


Schéma 25 : Première synthèse de C-sialosides induite par l'utilisation de SmI_2 selon Linhardt

Forte de ce succès, l'équipe de Linhardt a beaucoup travaillé sur ces réactions de couplage notamment en diversifiant les électrophiles carbonylés (utilisation de cétones cycliques, aldéhyde linéaire ou aldéhyde dérivé du galactose)¹¹⁷ ou encore en utilisant d'autres précurseurs de structures proches tels que le KDN¹¹⁸ ou le KDO.¹¹⁹ Plus récemment, il a également décrit la synthèse de C-sialosides sur support solide.¹²⁰

Toutes ces réactions de couplage réducteur au samarium divalent que Linhardt a réalisées à partir de l'acide sialique ont mené à une sélectivité des produits exclusivement α . Aucune trace du dérivé β n'a été rapportée. Selon l'auteur, cette grande stéréosélectivité pourrait être expliquée par la structure de l'énolate de samarium intermédiaire qui présente une face α plus favorable pour l'approche d'un électrophile car plus dégagée. Les interactions 1,3 diaxiales dues aux protons H6 et H4 semblent en effet encombrer la face β (Figure 26). Cette hypothèse est en adéquation avec les résultats de la littérature qui proposent que la stéréosélectivité de l'attaque d'énols exocycliques à 6 chaînons soit contrôlée par des facteurs stériques.¹²¹

¹¹⁷ Y. Du, R. J. Linhardt, *Carbohydr. Res.* **1998**, 308, 161

¹¹⁸ Y. Du, T. Polat, R. J. Linhardt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5007

¹¹⁹ (a) T. Polat, Y. Du, R. J. Linhardt, *Synlett* **1998**, 1195 (b) M. Koketsu, B. Kuberan, R. J. Linhardt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3361

¹²⁰ S. N. Baytas, Q. Wang, N. A. Karst, J. S. Dordick, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6900

¹²¹ (a) H. E. Zimmerman, L. W. Linder, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1637 (b) D. Crich, L. M. L. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1897

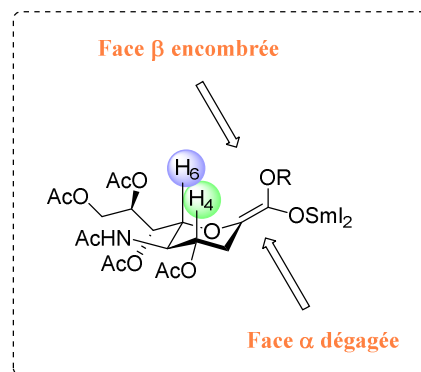


Figure 26: Sélectivité α des couplages promus par SmI_2 sur l'acide sialique

Comme il a été expliqué au début du chapitre, les acides sialiques jouent un rôle essentiel en biologie. L'émergence de cette nouvelle méthode de synthèse permettait alors l'accès rapide à un nombre important de dérivés C-sialylés avec une stéréochimie totalement contrôlée α correspondant à la configuration privilégiée des acides sialiques. Ainsi, en quelques années, la chimie du samarium appliquée à la synthèse de C-sialosides a connu un essor important et la complexité des structures synthétisées en vue de l'obtention de dérivés biologiquement actifs a été grandissante.¹²²

Un des exemples intéressants concernant ces dérivés d'intérêt biologique a été la publication de la synthèse d'analogues carbonés de l'antigène sialylTn (STn) de façon quasi simultanée par les équipes de Beau¹²³ et Linhardt.¹²⁴ Cet antigène présente une grande importance en biologie car il est surexprimé dans certaines cellules tumorales (cancer du colon, sein, poumon...).¹²⁵ En 2003, le couplage du dérivé sialylé **62** porteur d'une phénylsulfone en position anomère avec l'aldéhyde **63**, a conduit aux produits de couplage **64** sous la forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 1:1 (Schéma 26). La stéréochimie exclusivement α des produits C-sialylés **64** a été prouvée par analyses spectroscopiques RMN. Le rendement de cette réaction n'a cependant pas été précisé par Linhardt dans la publication.¹²⁴

¹²² (a) X. Yuan, D. K. Ress, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3085 (b) J. H. Kim, F. Huang, M. Ly, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9497 (c) D. K. Ress, S. N. Baytas, Q. Wang, E. M. Munoz, K. Tokuzoki, H. Tomiyama, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8197

¹²³ Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5209

¹²⁴ B. Kuberan, S. A. Sikkander, H. Tomiyama, R. J. Linhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2073

¹²⁵ (a) C. A. King, F. K. Stevenson, *Chem. Ind.* **1997**, 266 (b) T. Toyokuni, A. K. Singhal, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 231

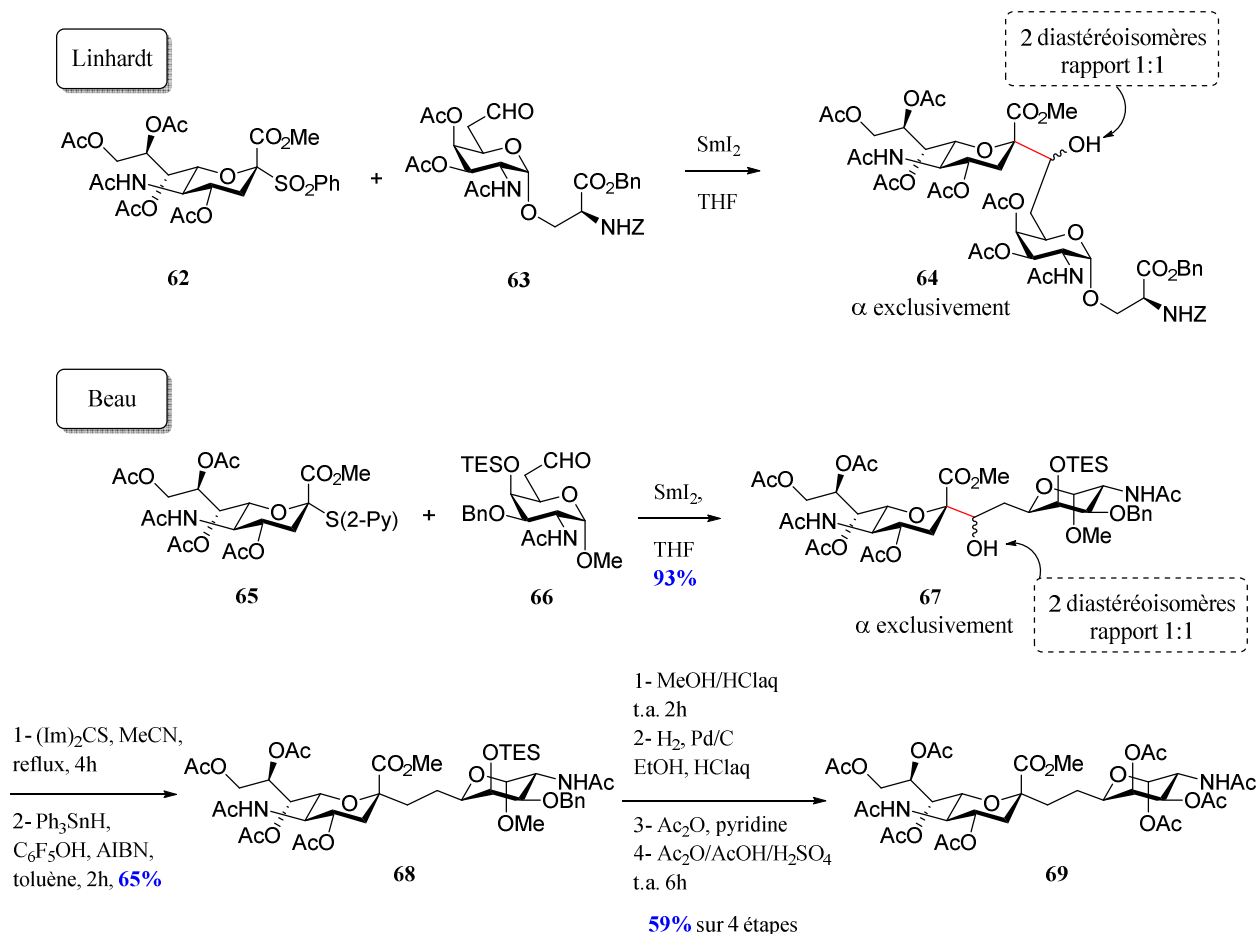


Schéma 26: Synthèse d'analogues STn selon Linhardt et Beau

La même année, il a été constaté au laboratoire que le dérivé 2-thiopyridyle de l'acide sialique était un bon précurseur pour la synthèse stéréosélective de C-sialosides. Le couplage entre le composé **65** et l'aldéhyde homologué **66** dérivé de la galactosamine a alors été réalisé (Schéma 26).^{123b} La condensation de ces deux espèces a conduit à l'obtention du C-sialoside **67** avec un excellent rendement de 93% et sous la forme de deux diastéréoisomères obtenus dans un rapport de 1:1. Afin de s'affranchir de ce mélange d'isomères, les composés **67** ont été désoxygénés dans les conditions de Barton-McCombie. La configuration α du centre anomère a alors pu être déterminée sans ambiguïté par spectroscopie RMN sur le dérivé C-sialylé **68**. Après quelques étapes de protection/déprotection, le composé **69** a été isolé et totalement caractérisé.

Au vu de ces deux exemples, il faut noter la supériorité du groupement 2-thiopyridyle sur le groupement phénylsulfone. En effet, ce dernier nécessite l'emploi d'au moins 5 équivalents de SmI₂ à cause de la sur-réduction du groupement sulfinat partant, alors que seuls 2 équivalents théoriques suffisent pour le groupement 2-thiopyridyle.

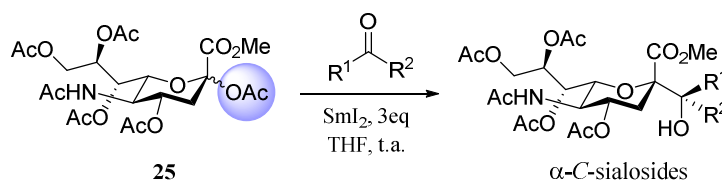


Schéma 28: Synthèse de C-sialosides par réduction d'acétates anomères selon Beau et Doisneau

Dans un premier temps, les deux isomères **25a** et **25b** ont été engagés séparément dans la réaction en présence de 3 équivalents de samarium (II) et de divers dérivés carbonylés. L'acétate équatorial réagit en 20 min tandis qu'il faut 2 heures à l'acétate axial pour être totalement réduit par SmI_2 . Malgré un temps de réaction différent, les deux stéréoisomères ont conduit à l'obtention des mêmes produits de couplage avec des rendements similaires. Le mélange des anomères **25a** et **25b** permettant aussi la formation des α -C-sialosides et simplifiant la synthèse, a alors été utilisé pour ces réactions. Quelques exemples de couplage sont résumés dans le Tableau 4 ci-dessous.¹³⁰

Acétate	Carbonyle	Produit de couplage	Rendement (%)
25a			91
25b			83
25a + 25b			98
25a			44
25b			26
25a			87 (1.25 : 1) ^(a)
25b			83 (1.25 : 1) ^(a)
25a + 25b			75 (1.25 : 1) ^(a)

^(a) rapport diastéréoisomérique

Tableau 4: Quelques résultats de samariation réductrice par réduction d'un acétate anomère selon Beau et Doisneau

De nombreux électrophiles de type cétone ou aldéhyde ont été utilisés. Ainsi, à partir de cette réaction, une large bibliothèque de dérivés C-sialylés a pu être synthétisée. Selon la nature de l'électrophile, des rendements variables mais qui restent dans l'ensemble excellents ont été

¹³⁰ Thèse de doctorat A. Malapelle, 2006, Université Paris-Sud, Orsay

obtenus (26–98%). La stéréochimie des produits de couplage ainsi synthétisés a toujours été exclusivement α .

Cette méthodologie a par la suite été étendue à la préparation de structures plus complexes tel que le composé hexavalent de l'acide sialique **70** (Figure 27).¹³¹

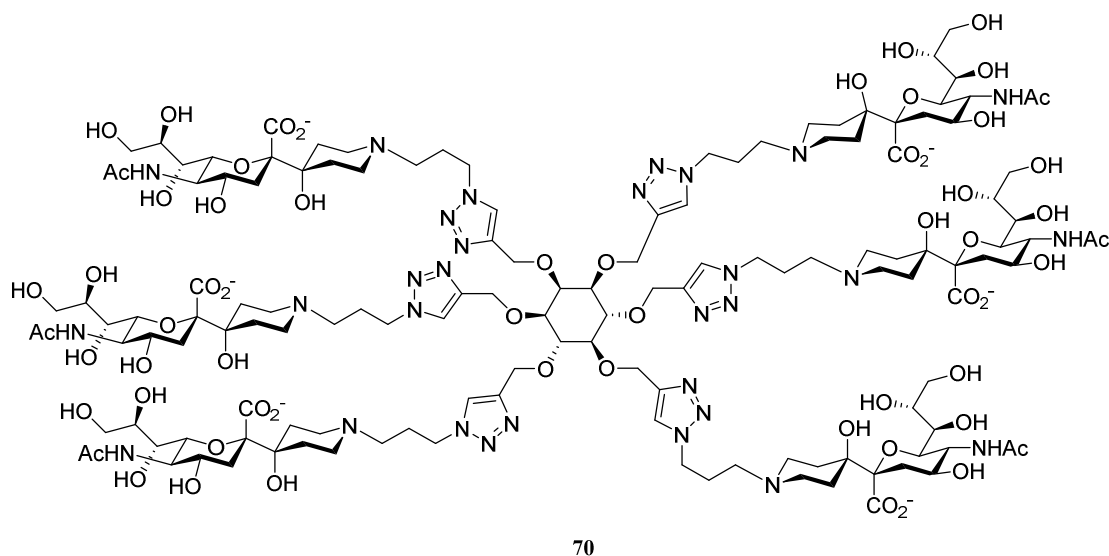


Figure 27 : Exemple de structure hexavalente C-sialylée selon Beau

Cette structure a été obtenue par chimie click à partir du C-sialoside **72**, synthétisé par une réaction de samariation réductrice et fonctionnalisé par une fonction azoture (Schéma 29).

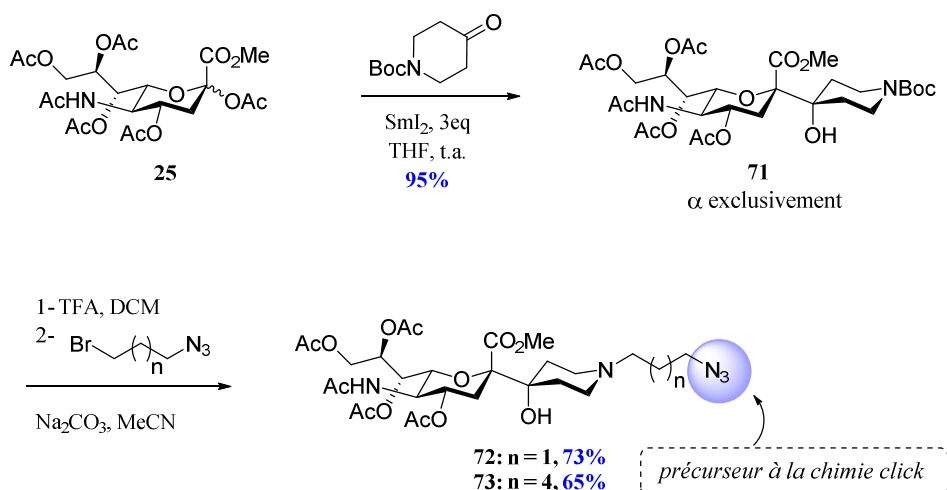


Schéma 29 : Réaction de samariation réductrice et fonctionnalisation de C-sialosides

¹³¹ C. Papin, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 53

D. Conclusion et présentation du projet

Comme exposé tout au long de ce chapitre, la chimie de formation de C-sialosides est étudiée depuis environ 30 ans et plusieurs méthodologies ont été rapportées pour l'obtention de ces dérivés. Parmi toutes ces possibilités, les synthèses utilisant le diiodure de samarium sont assurément très avantageuses. L'introduction de ce réactif en chimie de l'acide sialique par Linhardt en 1997 a ouvert de grandes possibilités. En effet, ce réducteur doux a permis d'envisager la synthèse de nombreux dérivés C-sialylés avec la plupart du temps d'excellents rendements et une sélectivité exclusivement α .

Au laboratoire, nos efforts pour l'obtention d'analogues C-sialylés divers et complexes se poursuivent. L'élaboration de ce type de structure est un élément essentiel dans la recherche de nouveaux agents antiviraux du virus *Influenza*.

Le chapitre II, présentera dans un premier temps la synthèse de dérivés α -C-sialylés originaux porteurs d'une fonction amide en position anomérique. Ces composés seront obtenus par un couplage de type Reformatsky induit par le diiodure de samarium entre différents précurseurs de l'acide sialique en présence d'électrophiles carbonylés.

Pour la première fois, des réactions de couplage intramoléculaire de type Reformatsky réalisées sur un dérivé d'acide sialique seront présentées dans le chapitre III. Celles-ci reposent sur la cyclisation entre un énolate de samarium intermédiaire et un « piège anionique » préalablement introduit sur le précurseur sialylé. Cette méthodologie permettra l'accès à des structures sialylspirolactoniques.

Enfin, dans le chapitre IV, nous présenterons les premiers résultats obtenus pour la synthèse sélective de dérivés β -C-sialylés. Ces composés, potentiels inhibiteurs de sialyltransférases, résulteront d'une réaction de couplage réducteur au SmI_2 entre un dérivé bicyclique de l'acide sialique et divers électrophiles carbonylés.

Chapitre II :

Synthèse de *C*-sialosides à partir de dérivés
amides de l'acide sialique

Chapitre II : Synthèse de C-sialosides à partir de dérivés amides de l'acide sialique

A. Introduction

Jusqu'à présent, les dérivés d'acide sialique qui ont été synthétisés au laboratoire par un couplage intermoléculaire de type Reformatsky initié par le diiodure de samarium possédaient tous la structure indiquée sur la Figure 28. Ces derniers se présentent donc exclusivement sous la forme d' α -C-sialosides portant en position anomère une fonction ester méthylique.

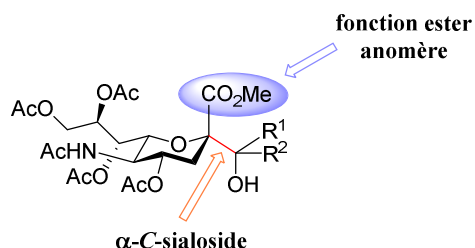


Figure 28 : Structure générale des C-sialosides synthétisés au laboratoire

Il a été envisagé d'installer à la place de cette fonction ester une fonction amide, dans le but d'étudier l'influence que celle-ci pourrait avoir sur la réactivité lors des couplages de Reformatsky (Figure 29).

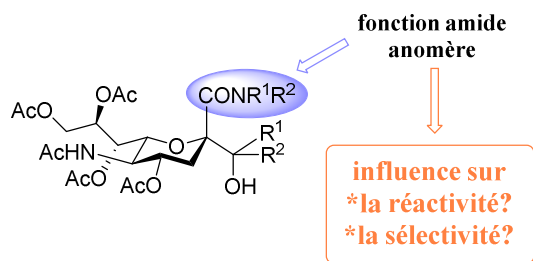


Figure 29 : Nouveaux dérivés d'acide sialique envisagés

L'intérêt qui a été porté par notre équipe pour la synthèse de C-sialosides à partir de dérivés amides de l'acide sialique, vient du fait qu'il n'existe aucun exemple de réaction de couplage impliquant ce type de substrat dans la littérature. Cette modification structurale mineure, soulève pourtant plusieurs questions. Ces précurseurs originaux soumis à l'action du

samarium divalent peuvent-ils initier une réaction de couplage en présence d'un électrophile ? Jusqu'à présent, des C-sialosides de configuration α ont toujours exclusivement été obtenus lors de ces réactions. La présence de cette nouvelle fonction amide en position anomère va-t-elle avoir une influence sur cette sélectivité ? Et le cas échéant sur le centre stéréogène exocyclique ?

Lors de la réduction du groupement anomère d'un dérivé de l'acide sialique par le diiodure de samarium, il se forme très probablement une espèce intermédiaire de type organosamarienne, en équilibre avec l'énolate correspondant. Dans le cas des amides secondaires **74**, il y a possibilité pour les espèces **75** et **76** de piéger le proton relativement acide ($pK_a \sim 15$) porté par l'atome d'azote en position C1. L'anion **77** pourrait alors être favorisé empêchant à la réaction de C-glycosylation d'avoir lieu (Schéma 30).

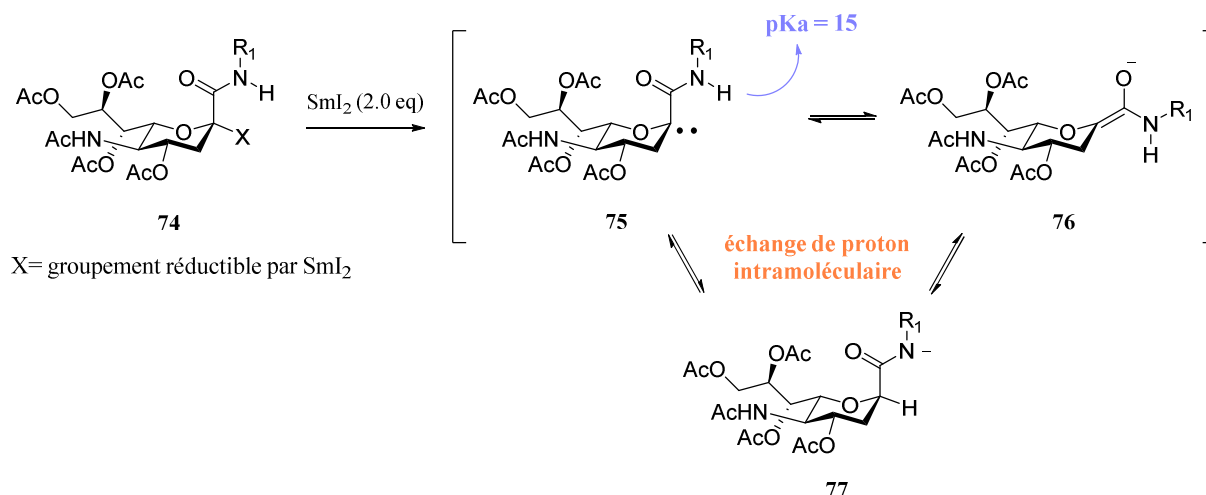


Schéma 30: Evolution possible de l'énolate de samarium

Ce type d'échange de proton selon un processus intermoléculaire ne nous semble pas envisageable au vu des différents exemples de samariation réductrice développés dans le chapitre précédent en série Neu5Ac. En effet, tous ces dérivés sialylés possèdent en position C5 une fonction acétamide qui ne semble pas être préjudiciable à la réaction de couplage.

Il existe peu d'exemples dans la littérature dans lesquels un dérivé porteur d'une fonction amide primaire ou secondaire a été engagé dans une réaction de samariation réductrice. Quelques travaux ont cependant été réalisés par le laboratoire sur des dérivés de la N-galactosamine (Schéma 31).

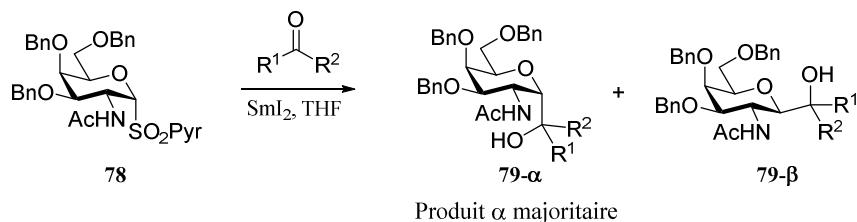


Schéma 31: Synthèse de C-glycosides en série GalNAc réalisée au laboratoire

Ce type de précurseur implique obligatoirement un intermédiaire organosamarien, la formation d'un énolate n'étant pas possible. Ainsi, plusieurs réactions de couplage induites par l'utilisation de SmI_2 entre le dérivé 2-pyridylsulfone de la *N*-acétylgalactosamine **78** et divers électrophiles carbonylés (cétones et aldéhydes) ont été réalisées. Malgré la proximité de la fonction amide en C2 et l'organosamarien intermédiaire, les C-glycosides souhaités **79** ont été obtenus avec de bons rendements (31-80%) et une stéréochimie α majoritaire (5:1 jusque 20:1).¹³²

Le groupe a ensuite décrit la synthèse d'un analogue C-glycosylé de l'antigène Tn obtenu par réaction de couplage entre la GalNAc **78** et un aldéhyde dérivé de l'acide L-aspartique.¹³³ La présence simultanée de l'organosamarien intermédiaire et de l'acétamide en position 2, n'a pas non plus posé de problèmes notables pour la réactivité.

De plus, en 2004, Skrydstrup a décrit la fonctionnalisation de peptides à l'aide de diiodure de samarium. Les auteurs ont réalisé le couplage entre le dérivé **80** et la cyclohexanone comme partenaire électrophile en présence d'une quantité catalytique de NiI_2 (Schéma 32).¹³⁴

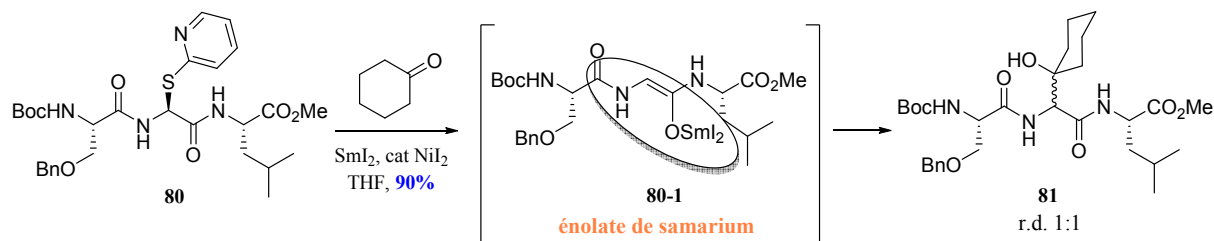


Schéma 32: Fonctionnalisation de peptide selon Skrydstrup

Cette procédure a permis l'obtention du dipeptide fonctionnalisé **81** avec un excellent rendement de 90% et un rapport diastéréoisomérique de 1:1. Dans ces travaux, la présence simultanée de l'intermédiaire réactionnel **80-1** et de plusieurs protons d'amides secondaires

¹³² (a) D. Urban, T. Skrydstrup, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1996**, 1883 (b) D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2507

¹³³ D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1998**, 955

¹³⁴ P. Blakskjaer, A. Gravila, L. Andersen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9091

n'a donc pas affecté la réaction. Le même groupe a proposé en 2003, d'autres exemples de ce type de couplage pour la synthèse de peptides modifiés.¹³⁵

Au vu de ces différents exemples, il ne semble pas y avoir de piégeage par les intermédiaires organosamariens ou énolates de samarium du proton porté par l'azote d'une fonction amide, celui-ci n'étant apparemment pas suffisamment rapide vis-à-vis de la réaction de couplage. La présence simultanée de ces deux espèces ne devrait donc pas interférer dans les réactions de couplage à partir de dérivés sialylés porteurs d'un groupement amide en position anomère tel que nous l'envisageons.

B. Résultats personnels

B.1. Synthèse des précurseurs amides

Avant de réaliser des réactions de couplage au samarium sur des dérivés amides de l'acide sialique, il nous a fallu au préalable synthétiser les précurseurs de ces réactions. Nous avons choisi de travailler avec des groupements réductibles de type acétate en position anomère de nos dérivés sialylés. Ceux-ci présentent l'avantage d'être facilement synthétisés et leur utilisation a déjà donné de très bons résultats en samariation réductrice.

Le composé peracétylé **82** a été préparé dans les conditions standard de glycosylation développées par Kuhn dès 1966. Cette méthode consiste à placer l'acide sialique Neu5Ac à température ambiante dans un mélange d'anhydride acétique et de pyridine (1:2) (Schéma 33).¹³⁶ Après une nuit de réaction, le produit **82** a été obtenu quantitativement sous la forme du seul isomère β .

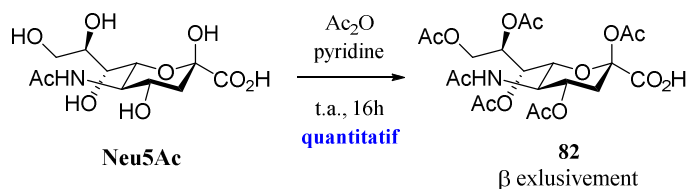


Schéma 33: Réaction de peracétylation de Neu5Ac

¹³⁵ P. Blakskjaer, B. Hoj, D. Riber, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4030

¹³⁶ R. Kuhn, P. Lutz, D. L. Mc Donald, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 611

La fonction amide a ensuite été introduite sur la molécule *via* une réaction de couplage de type peptidique entre l'acide carboxylique anomère et diverses amines commerciales (Figure 30).

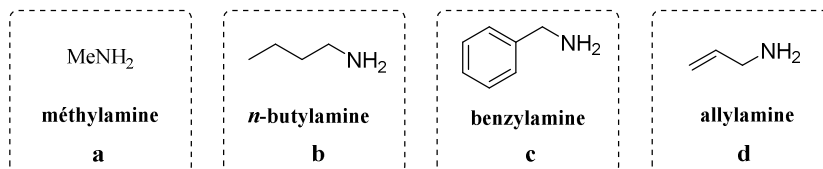
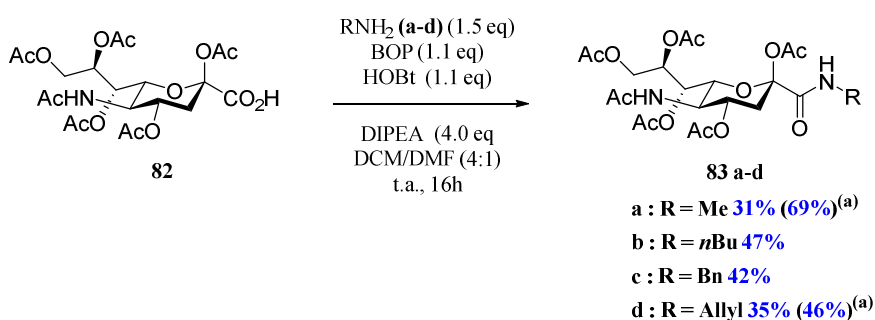


Figure 30: Amines commerciales utilisées pour la synthèse des précurseurs amides

Cette méthode de couplage est directement inspirée des travaux du groupe de Gervay pour l'introduction d'acides aminés en position C1 de ce même dérivé sialylé **82**.¹³⁷ L'emploi conjoint de BOP et de HOBT comme agents de couplage dans le mélange DCM/DMF en présence de DIEA leur avait alors permis d'obtenir les amides correspondants avec de bons résultats. Lorsque ces conditions ont été appliquées à nos réactions de couplage, des rendements assez modestes allant de 31 à 47% ont été obtenus (Schéma 34). Notons qu'en augmentant légèrement le nombre d'équivalents de réactifs les rendements en amides **83a** et **83d** ont pu être améliorés (*conditions (a)*, Schéma 34). Toutefois, ils restent assez modérés et la méthode ne nous a pas paru optimale pour l'obtention des dérivés amides **83a-d**.



^(a) réactions réalisées en présence de BOP (1.2eq), HOBT (1.2eq) et amine (3.0eq).

Schéma 34 : Synthèse des précurseurs amides selon la méthode de Gervay

Une seconde synthèse, utilisant les conditions réactionnelles proposées par l'équipe de Yamada en 1972 a alors été envisagée. L'intermédiaire réactionnel favorisant le couplage serait un azoture d'acide carboxylique **88** obtenu après activation de l'acide **84** par l'azoture de DPPA **85** (Schéma 35).¹³⁸

¹³⁷ P. S. Ramamoorthy, J. Gervay, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7801

¹³⁸ T. Shioiri, K. Ninomiya, S.-I. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203

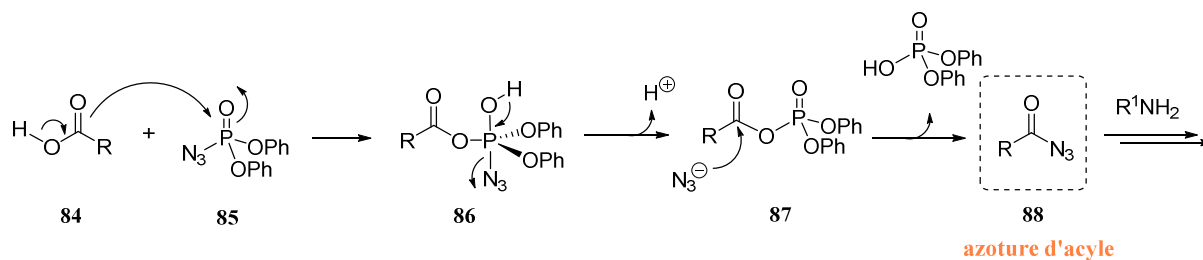


Schéma 35: Mécanisme d'activation d'une fonction acide par l'azoture de DPPA

Ces nouvelles conditions ont alors été utilisées pour la formation de nos précurseurs (Schéma 36).

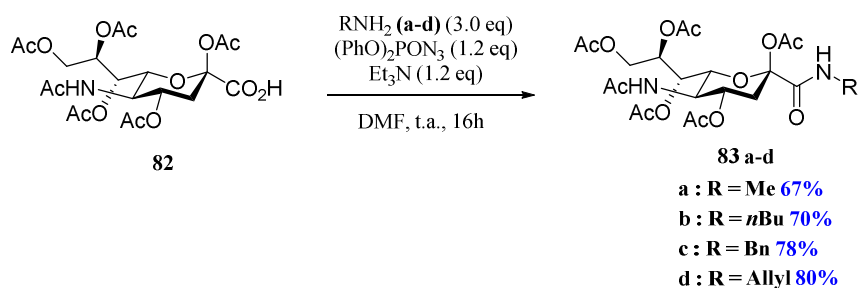


Schéma 36: Synthèse des précurseurs amides selon la méthode de Yamada.

Ainsi, selon cette nouvelle méthodologie, les amides **83a-d** ont été obtenus avec de bien meilleurs rendements allant de 67 à 80% et, comme attendu, sous la forme d'une unique stéréochimie β .

B.2. Essais préliminaires de couplage de Reformatsky avec la cyclohexanone

Une fois les précurseurs **83a-d** obtenus, ils ont été engagés dans des réactions de samariation réductrice avec la cyclohexanone comme partenaire électrophile. Cette cétone symétrique n'engendrant pas d'autres centres stéréogènes que le centre anomère du dérivé sialylé, l'analyse des résultats de samariation se voit alors simplifiée.

Les amides **83a-d** ont été soumis à l'action de 3 équivalents de diiodure de samarium fraîchement préparé en solution 0.1M dans le THF, à température ambiante et en présence de 2 équivalents de cyclohexanone (Schéma 37).

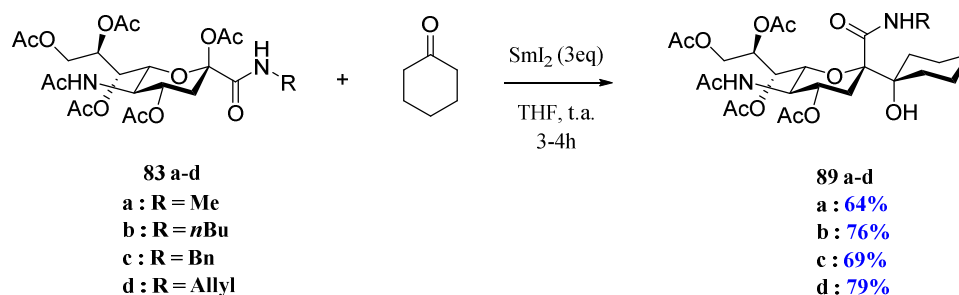


Schéma 37 : Réaction de samariation réductrice

Après 3 à 4 heures d'agitation les solutions initialement bleues sont devenues jaunes, indiquant que tout le samarium divalent a été consommé. Les produits de couplage **89a-d** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements de 64 à 79% et qui plus est sous la forme d'un seul isomère. Les réactions ont donc été totalement diastéréosélectives. Il était donc impératif de déterminer la configuration de ces espèces. Pour cela des analyses spectroscopiques RMN ont été réalisées.

B.3. Détermination de la configuration du centre anomère

B.3.1. Méthodes décrites dans la littérature

La configuration d'un sucre est souvent déterminée par la mesure des constantes de couplage entre le proton anomère et un ou plusieurs protons voisins. Cependant, dans le cas de l'acide sialique aucun proton ne se trouve en position anomère, puisque celui-ci est un carbone quaternaire. Pour déterminer avec exactitude la configuration α ou β d'un O-sialoside, une méthode par spectroscopie RMN a été proposée en 1979 par l'équipe de Vliegthart.¹³⁹ Celle-ci consiste à déterminer la constante de couplage hétéronucléaire entre le proton H_{3ax} , en α du centre anomère, et le carbone de l'acide carboxylique C1. Cette valeur est en effet dépendante des angles dièdres formés par les liaisons considérées (Figure 31).

¹³⁹ J. Haverkamp, T. Spoormaker, L. Dorlan, J. F. G. Vliegthart, R. Schauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4851

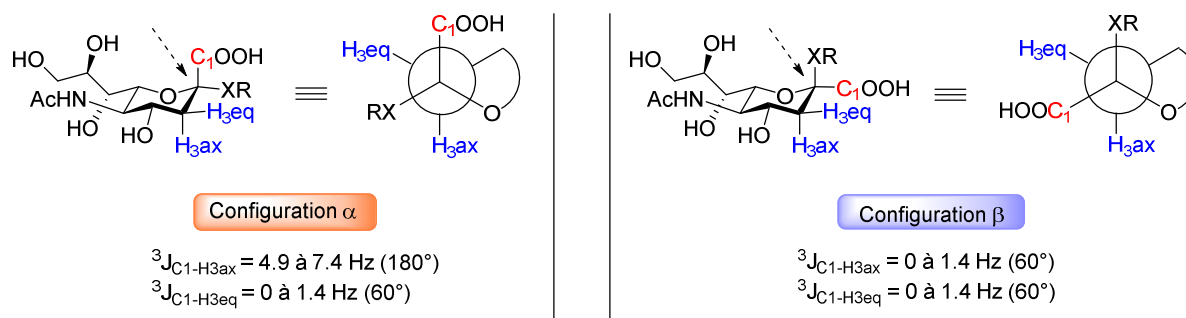


Figure 31 : Valeur des constantes de couplage $C1-H_{3ax}$ en fonction des angles dièdres.

Pour un sialoside α , l'angle dièdre entre le carbone $C1$ et le proton H_{3ax} est de 180° tandis que celui entre le carbone $C1$ et le proton H_{3eq} est seulement de 60° . De ce fait la première constante de couplage $^3J_{C1-H3ax}$ doit être très supérieure à la seconde $^3J_{C1-H3eq}$. Concernant les sialosides β , les angles dièdres étant de 60° dans les deux cas, les constantes de couplages doivent être de valeurs proches et de l'ordre de 0 à 1,4 Hz. L'acquisition d'un spectre RMN ^{13}C couplé proton suivi de la mesure de la constante de couplage $J_{C1-H3ax}$ est donc la méthode spectroscopique habituellement employée pour déterminer la configuration des O mais aussi des C -sialosides.

Il existe également des règles empiriques aidant à la détermination de la configuration des O -sialosides. Cependant, même si elles permettent d'en donner une première idée relativement fiable, elles n'offrent aucune certitude. Ces règles se basent sur les travaux de spectroscopie RMN réalisés par l'équipe de Hasegawa.¹⁴⁰ Ces derniers ont noté une différence non négligeable entre les spectres RMN 1H des dérivés de stéréochimie α et β (Tableau 5).

Données mesurées ^(a)	O -sialoside α	O -sialoside β
δ_{H4} (ppm)	4.77 - 4.91	5.25 - 5.31
J_{H7-H8} (Hz)	7.6 - 8.8	1.8 - 2.4
$\Delta\delta_{H9a-H9b}$ (ppm)	0.18 - 0.24	0.66 - 0.79

^(a) données mesurées à 270MHz dans le $CDCl_3$

Tableau 5 : Règles empiriques de Hasegawa pour la détermination de la configuration de O -sialosides.

Le déplacement chimique δ du proton $H_4 \beta$ est supérieur à celui du proton $H_4 \alpha$ ce qui est dû à leur présence ou non dans le cône d'anisotropie du carbonyle. De plus, la constante de couplage $J_{H7-H8} \alpha$ est supérieure à celle de $J_{H7-H8} \beta$. Enfin la différence de déplacement chimique $\Delta\delta$ entre les protons $H_9 \alpha$ est inférieure à celle des protons $H_9 \beta$.

¹⁴⁰ O. Kanie, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 501

Lorsque les premiers dérivés C-sialylés ont été isolés au laboratoire, une étude approfondie de leurs spectres RMN ^1H a été réalisée. Les valeurs des différentes données spectrales d'intérêt pour la détermination de la configuration en ont été extraites puis comparées à celles proposées par Hasegawa. Il semble ainsi que les travaux réalisés par cet auteur en série O-sialosides soient également applicables à leurs analogues carbonés comme le montrent les exemples présentés dans le Tableau 6.^{49,130} Ces premières observations doivent cependant être confirmées pour nos dérivés sialylés.

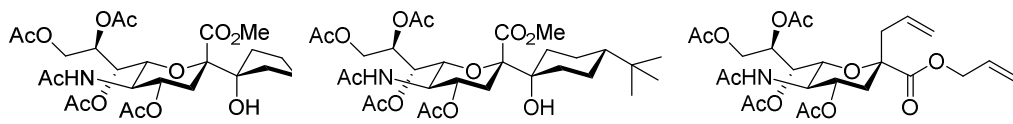
Produits				
	δ_{H4} (ppm)	4.74	4.71	5.21
	$J_{\text{H7-H8}}$ (Hz)	7.4	7.4	3.6
	$\Delta\delta_{\text{H9a-H9b}}$ (ppm)	0.36	0.22	0.52
	configuration	α	α	β

Tableau 6 : Données spectrales de quelques C-sialosides

B.3.2. Application à un C-sialoside modèle

Dans un premier temps, il nous a paru essentiel de vérifier que les méthodes décrites dans la littérature soient applicables à nos sialosides. C'est pourquoi, avant de nous pencher sur la configuration des produits de couplage obtenus, celle des amides de départ a été vérifiée. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser le méthylamide **83a** comme modèle. Sachant que l'acide sialique peracétylé **82** est de stéréochimie β et que le couplage peptidique se fait sans modification de sa configuration, le centre anomère de l'amide **83a** doit être de configuration β .

Il ne nous a pas été possible de déterminer la constante de couplage $^3J_{\text{C1-H3ax}}$ à partir du spectre RMN ^{13}C couplé ^1H du fait de la complexité du signal C1. Ce carbone est en effet impliqué dans des couplages hétéronucléaires avec les protons H_3 mais également avec ceux portés par la fonction amide (NH et CH_3). Irradier le proton NH de l'amide pendant l'acquisition dans le but de simplifier le signal du carbone C1 a également été un échec. Il est important de noter que ces méthodes spectroscopiques n'ont pas été concluantes pour les autres dérivés sialylés synthétisés lors de notre étude.

B.3.3. Mesure de la constante de couplage $^3J_{C1-H3ax}$ RMN J-HMBC

Afin de déterminer les configurations de nos produits, il a été nécessaire de trouver une autre méthode permettant la détermination de la constante de couplage hétéronucléaire $^3J_{C1-H3ax}$. Pour cela, nous avons réalisé des analyses spectroscopiques RMN 2D de type J-HMBC. Celles-ci permettent de visualiser les corrélations carbone-proton longues distances et d'effectuer la lecture des constantes de couplage entre ces deux atomes directement sur le spectre. Néanmoins, pour réaliser ce type d'analyse il est nécessaire d'avoir un spectre RMN 1H sur lequel le signal H_{3ax} soit suffisamment isolé et bien défini. Il n'est pas rare que sur nos composés possédant de nombreuses fonctions acétates, celui-ci soit dissimulé par les signaux de ces groupements. C'est pourquoi il a parfois été nécessaire de désacétyler au préalable certains sialosides.

Pour exemple, le spectre RMN 1H du composé **83a** (Figure 32) présente un signal H_{3ax} bien isolé. Celui-ci a donc été directement soumis à une analyse J-HMBC sans désacétylation préalable.

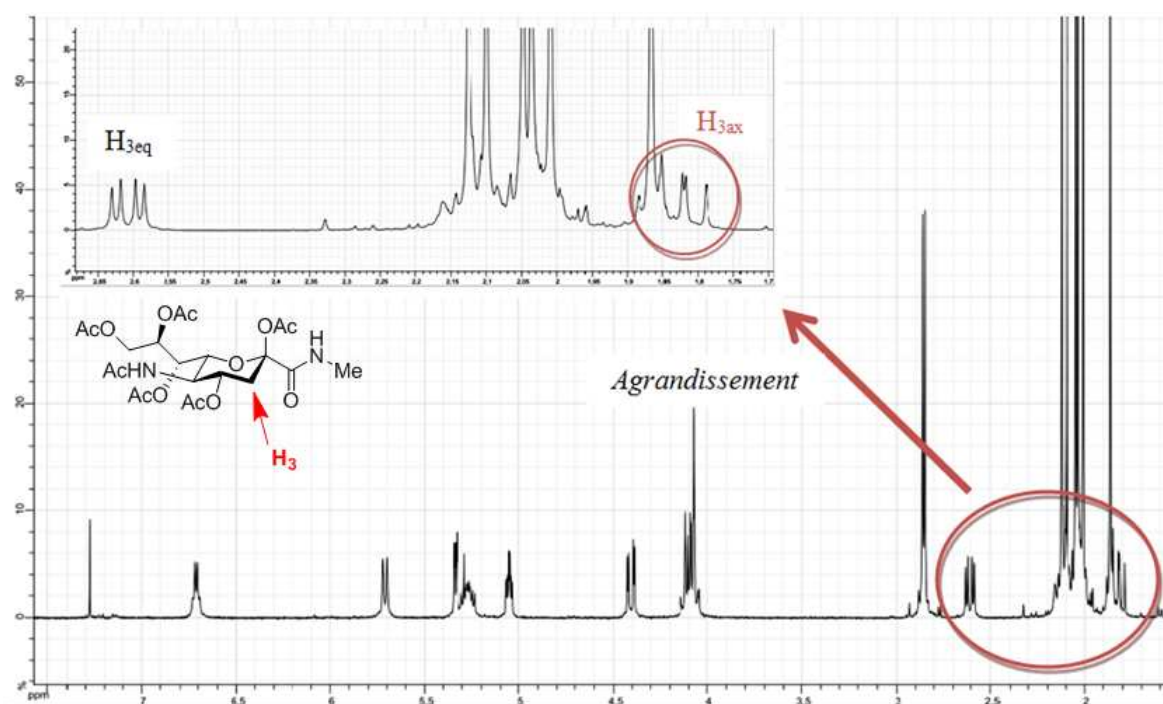


Figure 32 : Spectre RMN 1H de l'amide **83a**.

La position du signal correspondant au carbone C1 (i.e. 167.3 ppm) a elle aussi été déterminée sur le spectre ^{13}C découplé proton (Figure 33).

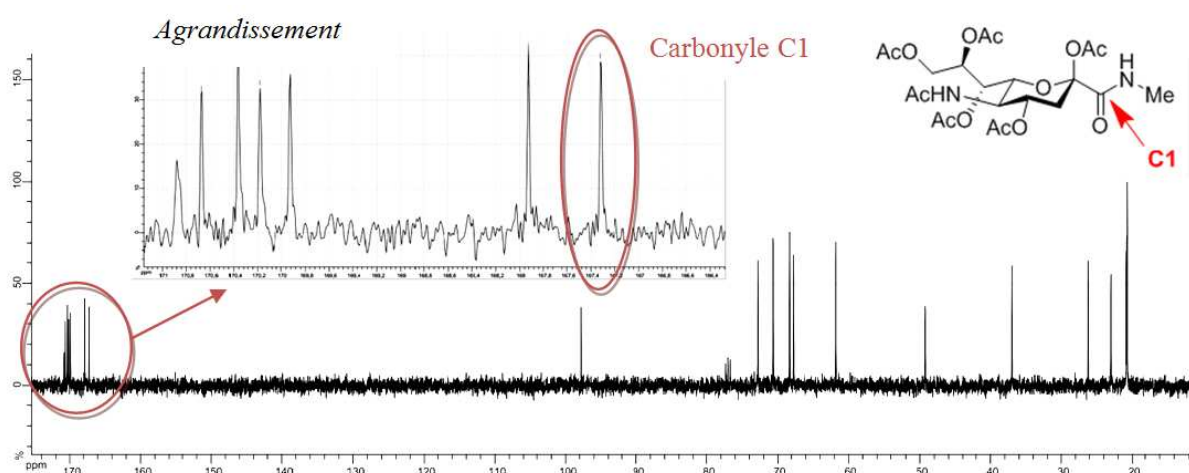


Figure 33: Spectre RMN ^{13}C de l'amide 83a.

Une fois les signaux $\text{H}_{3\text{ax}}$ et C1 attribués, une acquisition J-HMBC a été réalisée. Elle a permis d'obtenir le spectre ci-dessous sur lequel la constante de couplage $^3\text{J}_{\text{C1-H}_{3\text{ax}}}$ a directement été extraite de la tache de corrélation apparue entre $\text{H}_{3\text{ax}}$ et C1 (Figure 34).

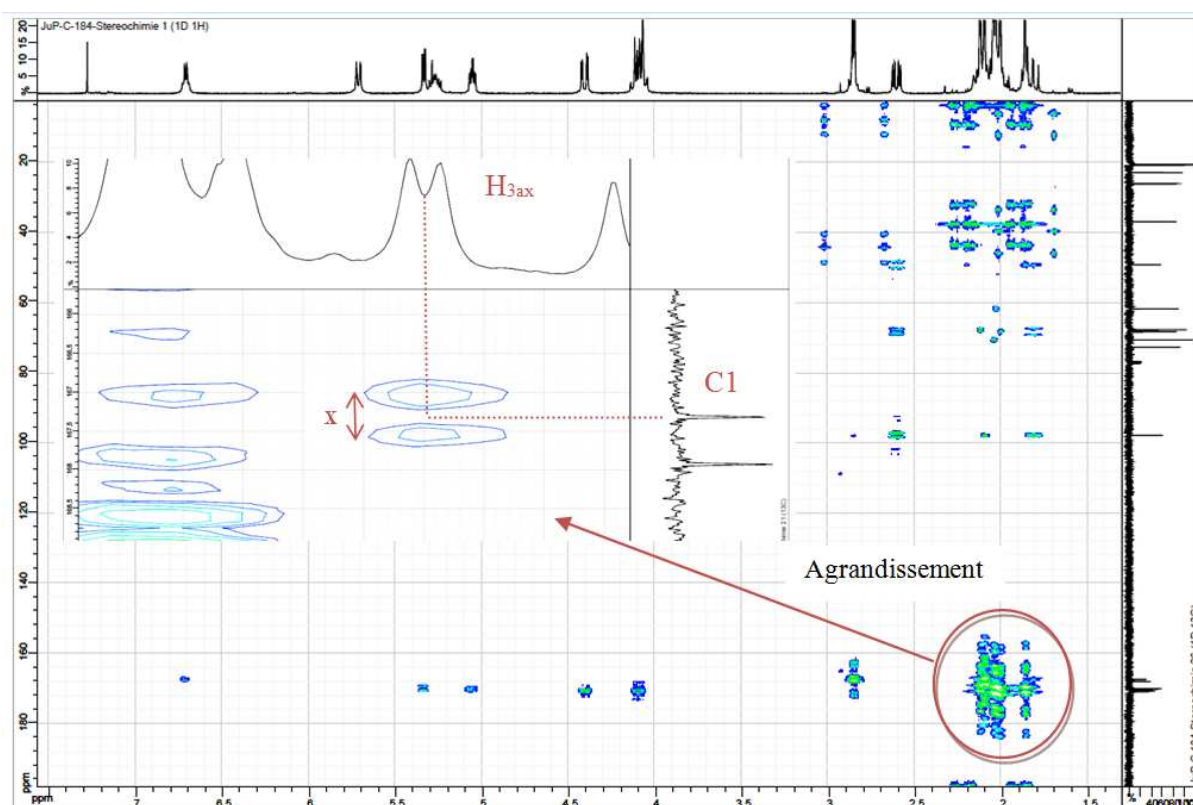


Figure 34 : Spectre RMN J-HMBC de l'amide 83a.

En effet, la valeur de cette constante a été déterminée par la mesure de la distance entre les deux taches convertie en Hz. Il est important de noter que les couplages longues distances ^3J

hétéronucléaires n'étant pas faciles à observer car peu intenses, il faut tenir compte du facteur d'agrandissement (« scaling factor ») utilisé pendant l'acquisition. Ainsi, dans le cas du précurseur amide **83a** la constante de couplage $^3J_{C1-H3ax}$ qui a été mesurée est de 2Hz. Cette dernière étant une valeur faible, nous en concluons qu'il s'agit d'un sialoside de configuration β , ce qui correspond à la stéréochimie initialement supposée. C'est par cette méthode que la configuration de la quasi-totalité de nos composés a été déterminée.

B.3.4. Détermination de la configuration des produits de couplage

Dans un premier temps, nous avons comparé certaines données spectrales extraites de spectre RMN 1H des composés **89a-d** aux règles empiriques définies par Hasegawa (Tableau 7).

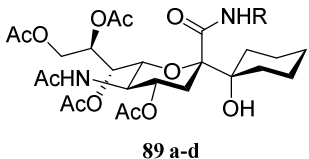
 <p>89 a-d</p>	89a	89b	89c	89d	Sialosides α	Sialosides β
	R= Me	R= nBu	R= Bn	R=All		
δ_{H4} (ppm)	4.91	4.91	4.94	4.92	4.77-4.91	5.25-5.31
J_{H7-H8} (Hz)	6.0	5.3	4.90	5.4	7.6-8.8	1.8-2.4
$\Delta\delta_{H9a-H9b}$ (ppm)	0.65	0.70	0.71	0.73	0.18-0.24	0.66-0.79

Tableau 7 : Comparaison des données spectrales des produits de couplage avec les données empiriques d'Hasegawa

Malheureusement, cette approche ne nous a pas permis de conclure sur la stéréochimie des C-sialosides **89a-d**. Cela montre une différence notable avec les dérivés sialylés méthylesters anomères, pour lesquels il avait été possible avec ces règles empiriques, d'en déterminer la stéréochimie.

L'analyse RMN 2D J-HMBC a donc été envisagée pour déterminer la configuration des C-sialosides **89a-d**. La valeur des constantes de couplage $^3J_{C1-H3ax}$ a été extraite par cette méthode spectroscopique (Tableau 8). Cependant, ces expériences nécessitant un temps d'acquisition très important, elles n'ont été réalisées que sur deux des quatre C-sialosides obtenus. Par extrapolation, la configuration ainsi déterminée a ensuite été étendue aux autres composés.

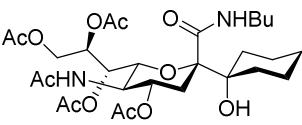
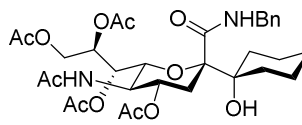
Composés		
$^3J_{C1-H3ax}$ (Hz)	9.5	9.8
configuration	α	α

Tableau 8 : Détermination de la configuration des produits de couplage 89b et 89c

Ces constantes, de l'ordre de 10 Hz nous ont permis d'affirmer que les C-sialosides **89a-d** étaient de stéréochimie α . Si l'on compare ces résultats avec ceux précédemment obtenus par le Dr. Adeline Malapelle^{126,130} pour les dérivés esters de l'acide sialique, il semble que la présence de l'amide en position anomère n'ait eu aucune influence sur la sélectivité de la réaction de couplage.

B.4. Extension de la méthode à d'autres cétones

Les premiers résultats des réactions de couplage entre les précurseurs amides de l'acide sialique et la cyclohexanone étant très encourageants, nous avons décidé de diversifier les dérivés carbonylés. Ces nouvelles réactions ont été réalisées à partir de l'amide **83d** avec lequel le meilleur rendement avait été obtenu lors de cette étude préliminaire.

B.4.1. Cétones cycliques

B.4.1.a. Réactions de couplage

Dans un premier temps, nous avons engagé plusieurs cétones cycliques à savoir la cyclobutanone, la cyclopentanone et la *N*-Bocpipéridone dans des réactions de couplage au diiodure de samarium. Celles-ci ont été menées à partir du précurseur **83d** selon les mêmes conditions que celles décrites précédemment (Schéma 38).

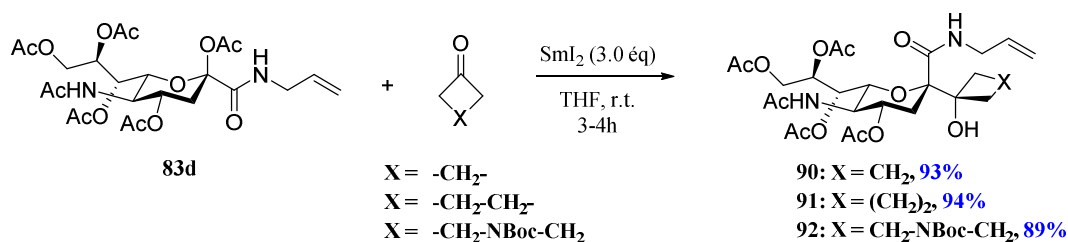


Schéma 38: Réaction de samariation réductrice

Après 3 à 4 heures d'agitation à température ambiante, les produits de couplage correspondants **90**, **91** et **92** ont été isolés avec d'excellents rendements supérieurs à 89%, et sous la forme d'un seul stéréoisomère.

B.4.1.b. Détermination de la sélectivité

Afin de déterminer la configuration des produits de couplage **90-92**, des expériences spectroscopiques RMN 2D de type J-HMBC ont été réalisées. Une nouvelle fois, cette expérience nécessitant un temps d'acquisition important, elle n'a été réalisée que sur deux d'entre eux, à savoir **90** et **91**. Il a préalablement fallu déprotéger les groupements hydroxyle de ces deux dérivés sialylés, les acétates masquant partiellement les signaux des protons H_{3ax} (Schéma 39).

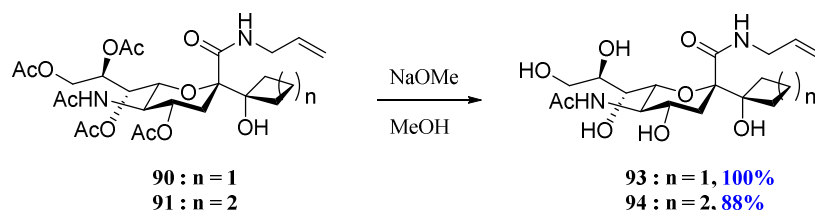


Schéma 39: Déprotection des hydroxyles

A l'aide de méthanolate de sodium dans le méthanol, les fonctions alcools des dérivés **90** et **91** ont été déprotégées, pour fournir les acides sialiques correspondants **93** et **94** avec d'excellents rendements. A partir de ces dérivés, les expériences RMN explicitées ci-avant ont alors pu être réalisées.

Les constantes de couplage $^3J_{\text{C1-H3ax}}$ mesurées pour les dérivés **93** et **94** sont respectivement de 9,6Hz et 7,8Hz (Tableau 9). Il s'agit alors pour ces deux sucres d'anomères de configurations α . Par extrapolation, nous proposons qu'il en est de même pour le produit de couplage **92**.

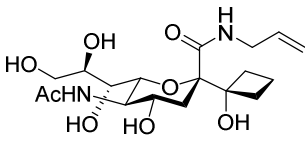
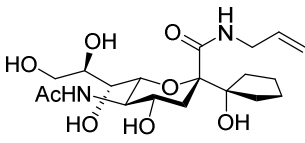
Composés		
$^3J_{\text{C1-H3ax}}$ (Hz)	9.6	7.8
configuration	α	α

Tableau 9 : Détermination de la configuration des produits de couplage 93 et 94

B.4.1.c. Cas particulier d'une cétone prochirale

Jusqu'ici, les cétones que nous avons engagées dans les réactions étaient toutes symétriques, et ne posaient pas de problèmes de sélectivité faciale; seule la sélectivité α/β du couplage était à considérer. Nous avons alors étudié l'influence que pourrait avoir un électrophile prochiral sur la sélectivité de ces couplages.

La réaction de samariation réductrice entre le précurseur **83d** et la 4-*t*-butylcyclohexanone a été réalisée (Schéma 40).

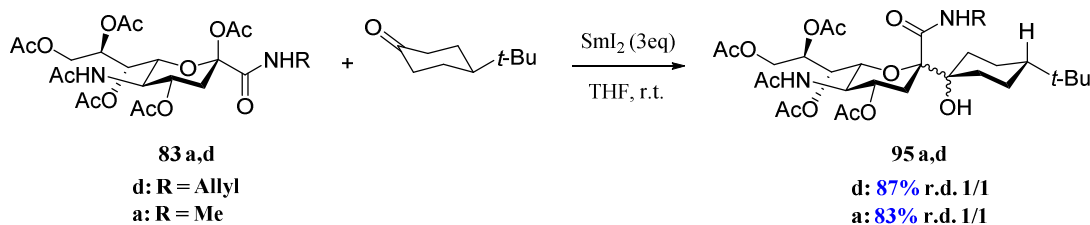


Schéma 40: Réaction de samariation réductrice

Le produit de couplage **95d** a ainsi été obtenu avec un très bon rendement de 87% mais cette fois-ci sous la forme d'un mélange de deux produits inséparables dans un rapport de 1:1. Afin de confirmer la sélectivité particulière de cette réaction, celle-ci a été réitérée avec le précurseur amide **83a** (Schéma 40). De la même façon, le C-sialoside **95a** a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux produits également dans un rapport de 1:1. Les constituants de ces mélanges **95a** et **95d** ont tous deux été identifiés comme étant des produits de couplage.

Ces résultats étaient relativement inattendus puisque lorsque cette même réaction avait été effectuée en série ester, seul le produit C-sialylé **96** présentant une sélectivité α totale et une sélectivité *trans* avait été isolé (Schéma 41).

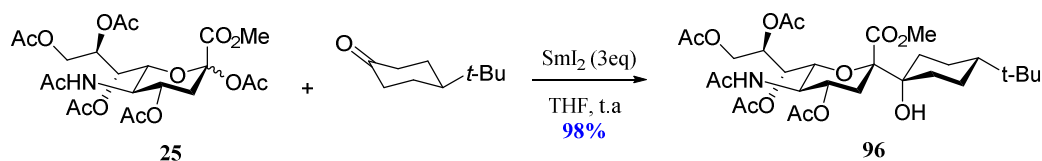


Schéma 41: Réaction de samariation réductrice

La première hypothèse que nous avons envisagée concernant la structure des produits de couplage obtenus a été qu'il s'agisse de deux rotamères. Dans le but de surmonter la barrière de rotation de la fonction amide, nous avons réalisé une expérience RMN ^1H à une température de 80°C sur le produit **95a**. Toutefois, même à cette température élevée, un mélange de 2 produits était toujours bien visible dans le milieu et la possibilité qu'il s'agisse de 2 rotamères a donc été écartée.

Il semblerait alors que les deux constituants du mélange soient des diastéréoisomères. Si l'on regarde de plus près la réaction de couplage, plusieurs scénarii sont envisageables. L'électrophile prochiral peut se présenter uniquement par sa face la plus accessible et approcher l'énolate de samarium **83-1** par la face α ou par la face β . Il en résulte deux produits de couplage **95**, l'un de configuration α et l'autre de configuration β (Figure 35).

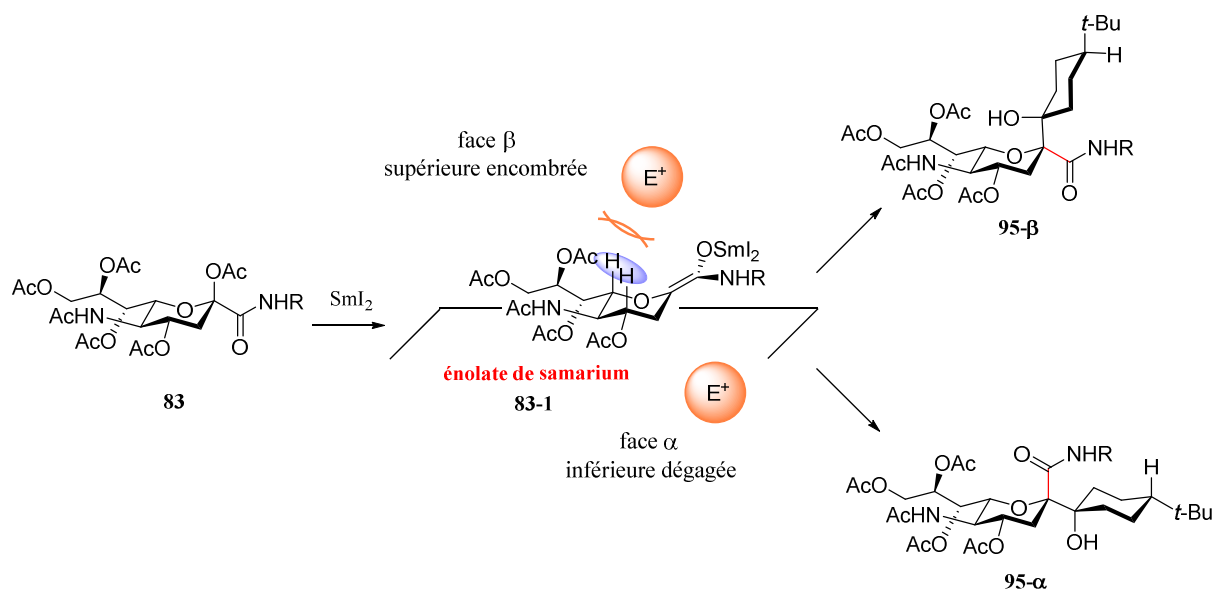


Figure 35 : Stéréosélectivité de la réaction de Reformatsky.

Or comme nous l'avons vu jusque là, toutes les réactions de couplage au diiodure de samarium impliquant un dérivé sialylé ont toujours conduit à l'obtention exclusive d' α -C-sialosides.

La seconde possibilité est donc l'approche de l'électrophile prochiral par l'une ou l'autre de ses faces diastéréotopes mais uniquement sur la face α de l'énolate de samarium (Figure 36).

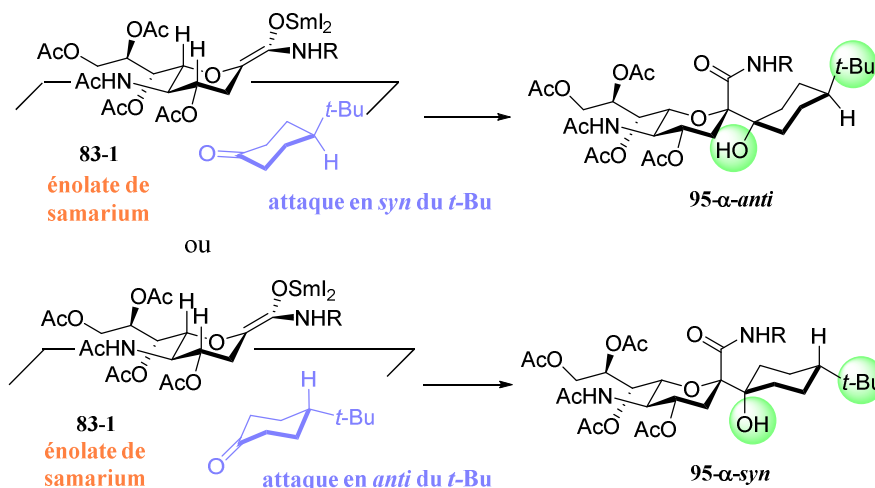


Figure 36 : Différenciation des faces de la 4-*t*-butylcyclohexanone.

Pourtant, dans la littérature, il est généralement admis que l'approche d'espèces organométalliques volumineuses sur la 4-*t*-butylcyclohexanone se fait favorablement par la face la moins encombrée en *anti* du groupement *t*-butyle. Ce phénomène serait en partie expliqué par l'existence d'une gêne stérique entre les hydrogènes axiaux H₃ et H₅ de la cétone et le réactif approchant.¹⁴¹ Dans notre cas, il semblerait pourtant que l'approche de l'énolate de samarium ait lieu de façon indifférenciée sur les deux faces de la cétone.

Ces deux isomères n'ayant pas été séparés, toutes les expériences spectroscopiques RMN réalisées sur les mélanges **95** dans le but de confirmer une des hypothèses avancées ci-dessus ont malheureusement échouées. A l'heure actuelle la structure exacte de deux isomères constituant le mélange n'est pas connue et il nous est difficile de soutenir clairement cette hypothèse.

Depuis le début de cette étude, c'est la première fois que les dérivés amides anomères de l'acide sialique montrent une réactivité différente de celle des dérivés esters méthyliques. Cette différence de réactivité reste très surprenante et son interprétation très délicate. Les réactions, impliquant des substrats amides ou esters, ont toutes été menées dans les mêmes conditions (solvant, température et concentration) ce qui exclut que ces paramètres soient déterminants pour la sélectivité. De plus, la nature du groupement porté par la fonction amide anomère ne semble pas être déterminante dans cette sélectivité particulière puisque, que ce soit avec un amide méthylique ou allylique les résultats ont été identiques.

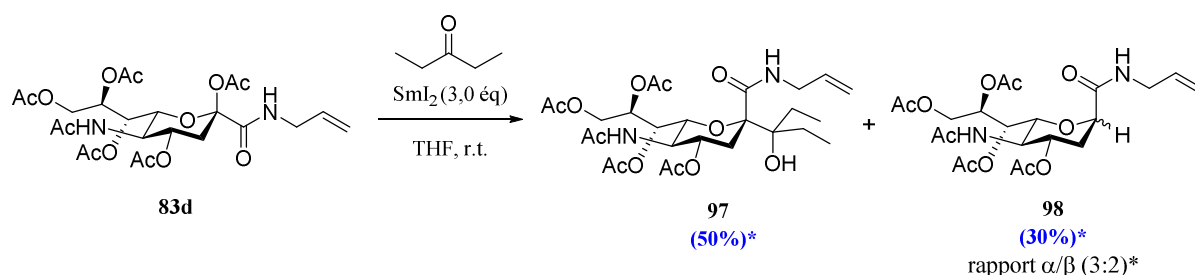
¹⁴¹ Pour quelques exemples d'additions d'organométalliques sur la 4-*tert*-butylcyclohexanone voir : (a) N. Idriss, M. Perry, Y. Maroni-Barnaud, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 45, 4447 (b) M. Mladenova, B. Blagoev, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2157 (c) M. T. Reetz, H. Haning, S. Stanchev, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6963 (d) W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3860 (e) E. C. Ashby, S. H. Yu, P. V. Roling, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1918 (f) T. L. Macdonald, W. Clark Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5280 (g) H. Yamamoto, K. Maruoka, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 21 (h) K. Maruoka, T. Itoh, M. Sakurai, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3588 (i) M. Cherest, *Tetrahedron* **1979**, 36, 1593

L'unique différence entre les dérivés amides de l'acide sialique et les dérivés esters méthyliques est donc assurément la nature du groupement anomère. Ce paramètre semble donc être responsable de la perte de sélectivité. La présence de cet amide secondaire pourrait entraîner la formation de liaisons hydrogènes intra ou intermoléculaires. Celles-ci pourraient alors influencer la conformation de l'énolate de samarium ou l'approche de l'électrophile modifiant ainsi les états de transition en comparaison des énolates d'esters méthyliques. La sélectivité de l'addition pourrait ainsi être influencée.

Il est également envisageable que les intermédiaires réactionnels lors des réactions de couplage impliquant des dérivés amides ou des dérivés esters de l'acide sialique soient différents. Passe-t-on par un énolate de samarium lors de la réduction de dérivés amides de Neu5Ac comme il l'est supposé pour les dérivés esters ? Si oui, ces deux types d'énolates présentent-ils les mêmes propriétés ? Les équipes de Seyden-Penne¹⁴² et de Gaudemar¹⁴³ ont proposé que la nature de l'intermédiaire énolate ou carbéniate puisse guider la sélectivité d'une addition d'espèces organométalliques sur la 4-*t*-butylcyclohexanone. Selon eux, une espèce dure telle le carbéniate privilégierait une attaque équatoriale sur cette cétone et inversement pour les énolates qui, de part leur charge plus diffuse sont considérés comme des espèces molles.

B.4.2. Couplage avec la pentan-3-one

Jusqu'à présent, seules des cétones cycliques ont été engagées dans les réactions de couplage au diiodure de samarium en tant que partenaire électrophile. Cette fois ci, c'est donc avec une cétone aliphatique que nous avons réalisé cette réaction. Il avait été précédemment observé au laboratoire que ces dérivés étaient de moins bons électrophiles que leurs homologues cycliques, cela probablement dû à des raisons stériques. L'amide **83d** a donc été soumis à l'action de 3 équivalents de SmI₂ en présence de 2 équivalents de pentan-3-one (Schéma 42).



*rendements et rapport diastéréoisomérique déterminés par RMN

Schéma 42: Réaction de samariation réductrice

¹⁴² Y. Maroni-Barnaud, M. C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3129

¹⁴³ M. Bellassoued, F. Dardoize, F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar, N. Goasdoue, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2713

Le C-sialoside **97** a été obtenu avec un rendement modéré de 50% en présence de deux autres produits. Après analyse il semblerait qu'il s'agisse des produits de réduction **98** dans lesquels l'acétate anomère a été remplacé par un atome d'hydrogène. En effet, les signaux H_{3eq} et H_{3ax} de ces produits secondaires présentent une multiplicité de type ddd caractéristique de la présence d'un proton en position anomère. Malheureusement la séparation du sialoside **97** et des produits **98** s'est révélée trop difficile.

Cette même réaction de couplage impliquant la pentan-3-one avait déjà été réalisée au laboratoire sur le dérivé ester méthylique **25** de l'acide sialique. Celle-ci avait conduit à l'obtention du produit de couplage **99** à hauteur de 44% en présence du produit de protonation **100** pour environ 40%.

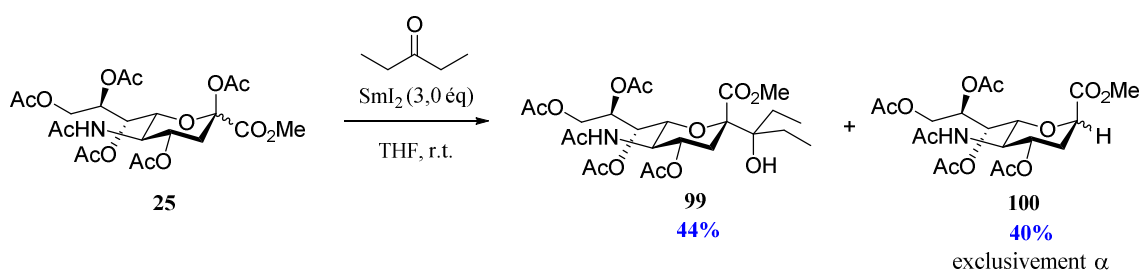
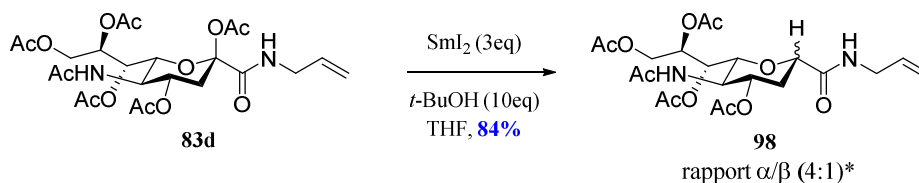


Schéma 43 : Réaction de samariation réductrice

Au vu de ce résultat, il ne nous a donc pas semblé surprenant de caractériser le produit de protonation **98** dans le milieu. Toutefois, lors de la réaction impliquant l'ester méthylique **25**, ce dérivé a été obtenu sous la forme de l'unique isomère α . Dans notre milieu, nous remarquons la présence de 2 produits dont la structure s'apparente à celle de dérivés de protonation. Nous supposons qu'il s'agit du dérivé **98a** et de son isomère β . Afin de caractériser avec certitude la structure de ces produits secondaires leur synthèse a été réalisée à partir du précurseur **83d**.

Hanessian et Girard ont décrit une méthode rapide de désoxygénation anomérique d'un dérivé peracétylé de Neu5Ac.¹⁴⁴ Ils ont montré que la réduction du groupement acétate en présence de diiodure de samarium et d'un donneur de proton (dans ce cas l'éthylène glycol) conduisait aux produits de réduction α et β dans le rapport 4:1. Nous avons donc soumis le précurseur **83d** à l'action de 3 équivalents de samarium divalent en présence d'un large excès de *t*-butanol qui est un bon donneur de proton dans ce type de réaction (Schéma 44).

¹⁴⁴ S. Hanessian, C. Girard, *Synlett* **1994**, 863



*rapport déterminé par spectroscopie RMN

Schéma 44: Réaction de samariation réductrice en présence de *t*-BuOH

Le produit **98** a été isolé avec un très bon rendement de 84% sous forme de deux diastéréoisomères identifiés comme produits de protonation. Grâce aux analyses spectroscopiques RMN ^1H , les signaux $\text{H}_{3\text{ax}}$ pour les deux isomères ont été isolés et la configuration de chacun de ces produits déterminées. En effet, pour une stéréochimie β , il est attendu pour le proton $\text{H}_{3\text{ax}}$, une multiplicité ddd avec trois grandes constantes de couplage : $^2\text{J}_{\text{H}_{3\text{ax}}-\text{H}_{3\text{eq}}}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{3\text{ax}}-\text{H}_4}$ et $^3\text{J}_{\text{H}_{3\text{ax}}-\text{H}_2}$. Pour une stéréochimie α , le signal $\text{H}_{3\text{ax}}$ est toujours attendu avec une multiplicité ddd mais cette fois-ci avec deux grandes constantes de couplages : $^2\text{J}_{\text{H}_{3\text{ax}}-\text{H}_{3\text{eq}}}$, $^3\text{J}_{\text{H}_{3\text{ax}}-\text{H}_4}$, et une petite : $^3\text{J}_{\text{H}_{3\text{ax}}-\text{H}_2}$ (Figure 37).

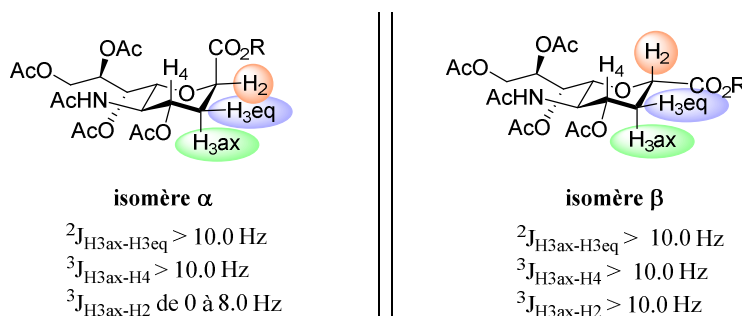


Figure 37 : Comparaison des constantes de couplage pour les isomères α et β des produits protonés.

Ainsi, lors de la réaction, les deux isomères **98** ont été obtenus dans un rapport de 4:1 en faveur de l'anomère α .

Finalement, le spectre RMN ^1H des produits **98** a été comparé avec celui des produits secondaires obtenus lors de la réaction de couplage du composé **83d** avec la pentan-3-one (Schéma 42). Il a ainsi été confirmé qu'il s'agissait bien de deux produits de protonation comme nous le supposions, un de configuration α et l'autre β . Lors de cette réaction de couplage, ils ont été formés dans un rapport de 3:2 en faveur de l'anomère α . L'obtention des deux isomères de protonation **98** montre une nouvelle fois une sélectivité différente pour les réactions effectuées à partir des précurseurs amides et esters de l'acide sialique. L'hypothèse d'un intermédiaire réactionnel différent peut une nouvelle fois être envisagée.

Dans les réactions de samariation réductrice, il n'est pas rare d'isoler ces espèces protonées. Dans cette réaction, l'énolate de samarium intermédiaire réagit difficilement sur la penta-3-

one peu électrophile. La fraction de cet intermédiaire qui n'a pas été couplé avec l'électrophile, sera reproté en fin de réaction menant aux composés de réduction **98**.

De façon générale, les premiers résultats présentés ci-dessus rapportant les couplages induits par SmI_2 entre les dérivés amides de l'acide sialique et diverses cétones étant encourageants nous avons alors effectué ces réactions avec un partenaire électrophile de type aldéhyde.

B.5. Réaction de samariation réductrice en série aldéhyde

Des réactions de couplage sur des aldéhydes avaient déjà été réalisées au laboratoire à partir du dérivé sialylé **25** porteur d'un ester méthylique en position anomère. Elles avaient été plus ou moins efficaces selon le type d'aldéhyde engagé dans la réaction. L'utilisation de cyclohexanecarbaldéhyde avait conduit aux C-sialosides **101** avec un bon rendement de 73% et une sélectivité de 1:1.2 (Schéma 45).

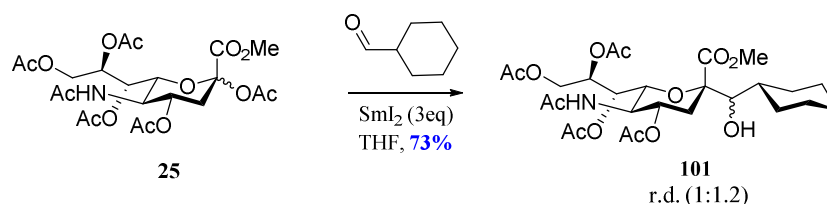
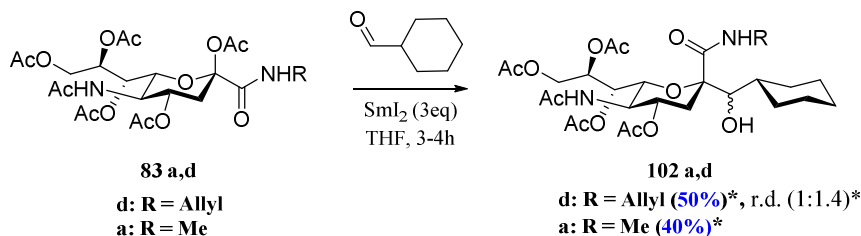


Schéma 45 : Réaction de samariation réductrice

De faibles rendements avaient été obtenus lorsque des aldéhydes linéaires, tel l'octanal, avaient été employés comme partenaire électrophile. Le produit de réduction directe (ou protonation) avait alors été majoritairement observé.

Le cyclohexanecarbaldéhyde qui semble être un bon substrat a donc été choisi pour notre étude en série amide. Le composé **83d** a été soumis à l'action de 3 équivalents de diiodure de samarium en présence de 2 équivalents de cet aldéhyde. La réaction a été conduite dans les conditions de Barbier, à température ambiante (Schéma 46).



*rendements et rapport diastéréoisomérique estimés par RMN

Schéma 46: Réaction de samariation réductrice

La réaction entre l'amide **83d** et cet aldéhyde a majoritairement conduit à l'obtention des deux produits de couplage **102d**, en présence toutefois de nombreuses impuretés dont il n'a pas été possible de s'affranchir lors de la purification. Ces nombreux produits secondaires n'ont pas été identifiés. Le rendement estimé de cette réaction par spectroscopie RMN est de 50% avec un rapport de 1:1.4 pour les deux diastéréoisomères **102d**. La même expérience a également été réalisée sur l'amide **83a** afin de s'assurer que la présence de la fonction allyle n'était pas problématique. Néanmoins, cette seconde expérience a menée aux mêmes conclusions. Le rendement estimé par RMN ^1H pour les deux isomères **102a** est d'environ 40% sans que le rapport diastéréoisomérique n'ait pu être mesuré.

Afin de s'affranchir du centre stéréogène exocyclique formé et de nous assurer une nouvelle fois de la stéréosélectivité α de la réaction de couplage, les produits du mélange **102d** ont été soumis à une réaction d'oxydation de la fonction alcool. Celle-ci a été réalisée en présence de PCC et de tamis moléculaire 4Å dans le DCM (Schéma 47).

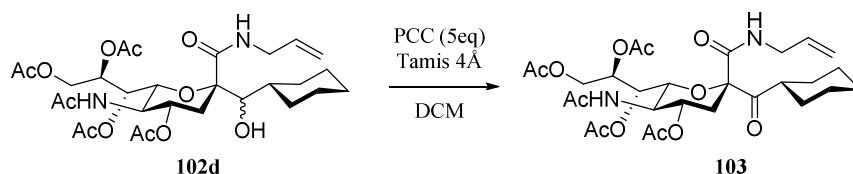


Schéma 47: Réaction d'oxydation

Le mélange réactionnel semble être constitué d'un produit majoritaire. C'est principalement grâce à une analyse spectroscopique RMN ^{13}C que la structure du produit **103** a pu être élucidée. En effet, les deux signaux des carbones correspondant aux alcools des composés **102d** ont disparu au profit d'un nouveau pic à 207.9 ppm correspondant à la cétone nouvellement formée. L'hypothèse selon laquelle le mélange de produit **102d** correspond à deux isomères α qui diffèrent exclusivement par la configuration du centre exocyclique nouvellement formé a ainsi été confirmée.

Cependant, les résultats obtenus lors des réactions de couplages avec le cyclohexanecarbaldéhyde sur des dérivés amides de l'acide sialique ne sont pas très bons. Les produits correspondants ont été obtenus avec des rendements très modérés et n'ont pas été isolés à cause de purifications très difficiles.

C. Conclusion

Dans ce chapitre, des couplages de type Reformatsky induits par le diiodure de samarium entre un dérivé de l'acide sialique fonctionnalisé par un amide en position anomère et divers électrophiles carbonylés ont été décrits.

L'utilisation de cétones cycliques a permis l'obtention des produits C-sialylés avec d'excellents rendements et une parfaite sélectivité α quelle que soit la nature du groupement porté par l'amide.

Une exception a cependant été rencontrée avec la 4-*t*-butylcyclohexanone. En effet, deux produits de couplage ont été isolés suite à l'utilisation de cette cétone prochirale comme partenaire électrophile. La structure exacte de ces deux isomères n'a malheureusement pas été élucidée et il nous est difficile d'expliquer leur formation.

L'emploi d'une cétone acyclique telle la pentan-3-one a également permis d'obtenir le C-sialoside espéré de configuration α mais le rendement obtenu a été plus modéré. Toutefois, cela ne nous a pas semblé surprenant au regard des résultats antérieurs obtenus avec cette cétone connue pour être un moins bon électrophile que ses homologues cycliques. Les produits de protonation dérivés de la réduction de la fonction anomère ont également été isolés sous la forme de deux diastéréoisomères α et β .

Finalement, des résultats peu concluants ont été obtenus lorsque les réactions de couplage ont été réalisées avec des électrophiles de type aldéhyde et plus particulièrement le cyclohexanecarbaldéhyde. La stéréochimie du centre anomère des dérivés C-sialylés obtenus a été exclusivement α . La faible sélectivité du second centre stéréogène formé, ne semble pas être différente de celle obtenue dans le cas des dérivés esters méthyliques anomères.

Nous avons donc réalisé les premières synthèses d' α -C-sialosides porteur d'une fonction amide en position anomère par couplage de type Reformatsky promues par l'utilisation de SmI_2 . Nous avons prouvé que ce type de réaction était tout à fait réalisable malgré la présence d'un proton relativement acide porté par l'atome d'azote. Il semble donc que la fonction amide n'ait pas posé de problèmes en terme de réactivité ou de sélectivité α avec toutefois une réserve dans le cas de la 4-*t*-butylcyclohexanone.

Chapitre III :

Synthèse d'un motif spirolactonique
anomère de Neu5Ac

Chapitre III : Synthèse d'un motif spirolactonique anomère de Neu5Ac

A. Synthèse de sialylspirolactones

A.1. Le motif spirolactonique

Que ce soit au sein de molécules naturelles ou bien en synthèse organique multiétape, le motif spiranique est largement rencontré et depuis quelques années un intérêt grandissant est porté à l'obtention de ces dérivés.¹⁴⁵ Une attention particulière a toutefois été accordée au motif spirolactone que l'on retrouve dans un nombre important de produits naturels, certains présentant une activité biologique intéressante.¹⁴⁶ C'est par exemple le cas de la drospirenone, une hormone synthétique utilisée dans la formulation de certaines pilules contraceptives (Figure 38).¹⁴⁷

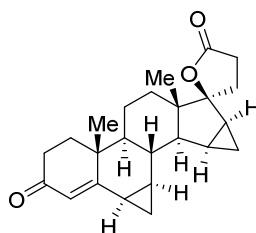


Figure 38: Structure de la drospirenone

¹⁴⁵ M. Sannigrahi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007 (b) S. I. Awan, D. B. Werz, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1846

¹⁴⁶ Pour quelques exemples voir: (a) W. Elger, S. Beier, K. Pollow, R. Garfield, S. Q. Shi, A. Hillisch, *Steroids* **2003**, 68, 891 (b) B. Bister, D. Bischoff, M. Strobele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zahner, H. P. Fielder, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2574 (c) J. Riedlinger, A. Riecke, H. Zahner, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süßmuth, H. P. Fielder, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 271

¹⁴⁷ (a) A. J. Rapkin, S. A. Winer, *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, 8, 989 (b) R. B. Machado, L. de Melo Pompei, A. G. Giribela, C. G. Giribela, *Women's Health* **2011**, 7, 19

La synthèse stéréosélective de ces motifs spirolactoniques représente un réel challenge car elle nécessite un parfait contrôle du centre quaternaire. La plupart des méthodes utilisées pour la formation de ces espèces sont basées sur des réactions d'estérification intramoléculaire. De nombreux composés naturels ont d'ailleurs été obtenus par cette approche (arteannuine,¹⁴⁸ norsecurinine,¹⁴⁹ secu'amanine,¹⁵⁰ stemoamide¹⁵¹). Cependant, d'autres stratégies permettant potentiellement un meilleur contrôle de la stéréosélectivité du centre quaternaire ont également été décrites.¹⁵²

Une voie d'intérêt, qui n'a été que peu étudiée concerne l'obtention de motifs spirolactoniques placés en position anomère de dérivés glycosidiques¹⁵³ et plus particulièrement de sialosides.

A.2. Les dérivés sialylspirolactones

De façon générale, la synthèse de dérivés spiraniques anomères de l'acide sialique est peu documentée dans la littérature. Un des rares exemples, rapporté en 2010 par l'équipe de Liu, décrit la synthèse de dérivés α -sialylspirohydantoïnes *via* une réaction séquentielle « one pot » impliquant différents dérivés carbodiimides et l'acide sialique peracétylé **82** (Schéma 48).¹⁵⁴

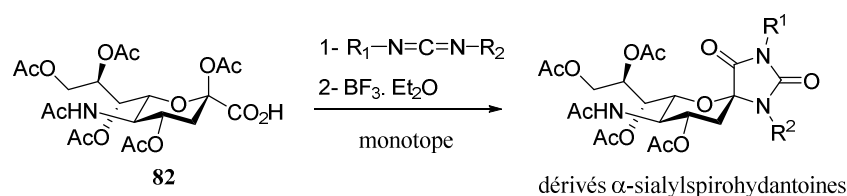


Schéma 48: Synthèse d' α -sialylspirohydantoïnes selon Liu

Grâce à la présence de la fonction acide carboxylique en position 2, l'acide sialique est un très bon précurseur à la formation de spirolactones en position anomère.

¹⁴⁸ L. Barriault, D. H. Deon, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1925

¹⁴⁹ C. H. Heathcock, T. W. Vongeldern, *Heterocycles* **1987**, 25, 75

¹⁵⁰ P. Liu, S. Hong, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7562

¹⁵¹ (a) T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8773 (b) T. Taniguchi, G. Tanabe, O. Muraoka, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 197

¹⁵² Pour une revue voir : A. Bartoli, F. Rodier, L. Commeiras, J.-L. Parrain, G. Chouraqui, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 763

¹⁵³ (a) L. A. Paquette, M. J. Kinney, U. Dullweber, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1713 (b) P. R. Sridhar, K. Seshadri, G. M. Reddy, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 756 (c) M. Bouladakis-Arapinis, C. Lescot, L. Micouin, T. Lecourt, *Synlett* **2013**, 24, 2477

¹⁵⁴ D. Zhang, D. Ye, E. Feng, J. Wang, J. Shi, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3552

A.2.1. Synthèse de O-sialylspirolactones

Quelques rares exemples d'obtention de sialylspirolactones ont été décrits dans la littérature. Celles-ci ont été obtenues soit comme produits désirés soit en tant que produits secondaires lors de synthèses de structures plus complexes impliquant des dérivés de Neu5Ac.¹⁵⁵

En 1993, Danishefsky et Gervay ont utilisé le dérivé sialylspirolactone **105** obtenu par transestérification du glycoside **104** en milieu basique, comme précurseur à la synthèse du ganglioside GM₄.¹⁵⁶ L'utilisation d'un tel groupement a pour but de favoriser la formation sélective du β-glycoside **106**.

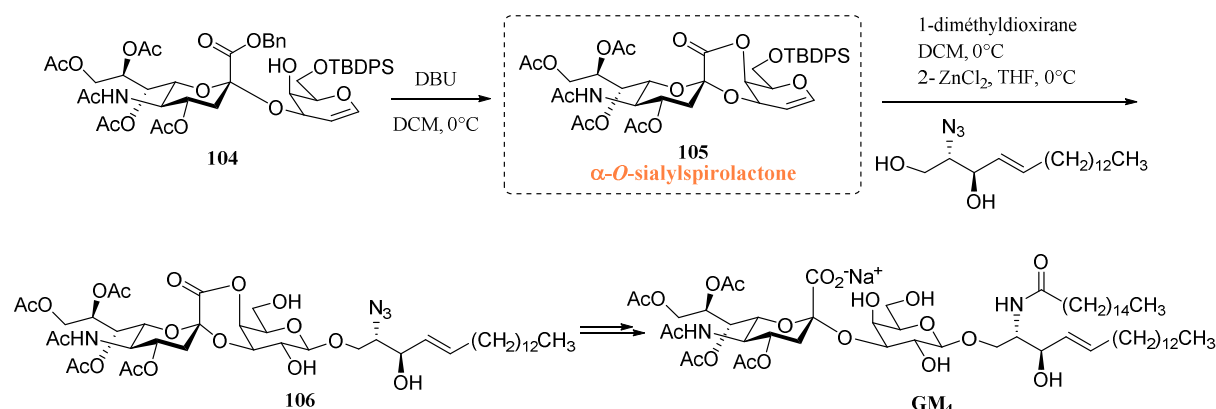


Schéma 49 : Synthèse du ganglioside GM₄ selon Danishefsky et Gervay

En 1997, l'équipe de Gervay a décrit l'obtention d'intermédiaires α-O-sialylspirolactones en tant que précurseurs à la synthèse de nouveaux glycopeptides (Schéma 50).¹⁵⁷ Le composé O-sialylé **108** a été obtenu à partir du dérivé chloré **107** de l'acide sialique. La déprotection *in situ* de l'ester benzyle suivi de l'activation de l'alcool primaire en milieu basique ont permis d'effectuer une réaction d'estérification intramoléculaire menant au composé spirolactonique **109** après acétylation des alcools. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 47% sur 3 étapes et une stéréochimie exclusivement α.

¹⁵⁵ Pour quelques exemples voir: (a) S. J. Danishefsky, K. Koseki, D. A. Griffith, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, T. Oriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8331 (b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C.-H. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 870 (c) M. Numata, M. Sugimoto, S. Shibayama, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 73

¹⁵⁶ J. Gervay, J. M. Peterson, O. Oriyama, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5465

¹⁵⁷ J. Gervay, P. S. Ramamoorthy, N. N. Mamuya, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11039

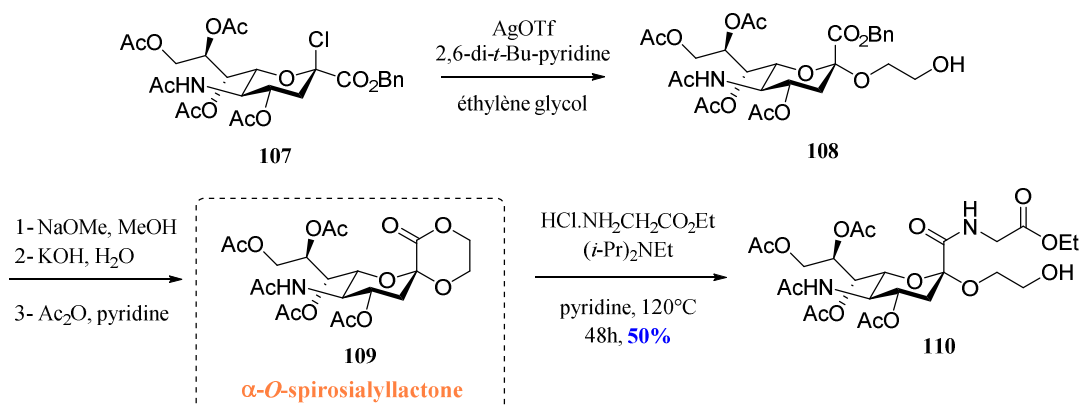


Schéma 50 : Synthèse d'une α -O-sialylspirolactone selon Gervay

Dans le but d'obtenir le glycoconjugué **110**, la lactone **109** a ensuite été ouverte par réaction avec la glycine. Après 48h à 120°C, l'amide **110** a été isolé avec un rendement modéré de 50%.

A.2.2. Synthèse de C-sialylspirolactones

La synthèse de dérivés C-sialosides modifiés par un motif spirolactonique en position anomère n'est pas non plus très renseignée dans la littérature. Quelques rares exemples dans lesquels des dérivés de ce type sont utilisés en tant qu'intermédiaires réactionnels ont néanmoins été rapportés.¹⁵⁸ Certaines de ces synthèses ont déjà été évoquées dans le chapitre I (paragraphes B.2.1 et B.2.4). Il s'agit de celle proposée par Lartey en 1987 pour l'obtention d'un dérivé C-glycosylé du CMP-KDO^{46(a)} ainsi que de celles rapportées à la fin des années 2000 par l'équipe de Sodeoka pour la synthèse d'analogues de C-gangliosides par utilisation d'une réaction de type Claisen-Ireland.⁵⁷ Les produits d'intérêt biologique obtenus par ces deux équipes ont nécessité l'obtention des intermédiaires spirolactoniques présentés ci-dessous (Schéma 51).

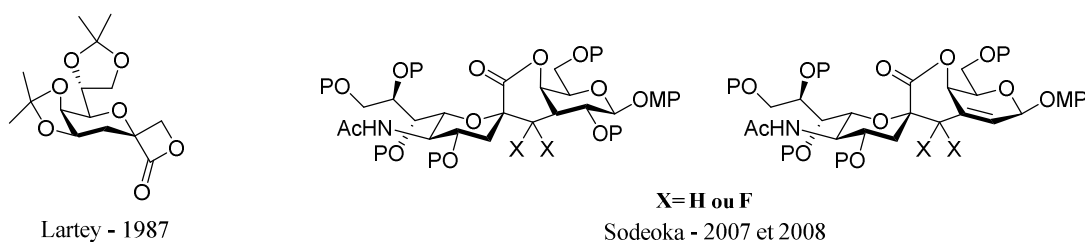


Schéma 51 : Intermédiaires C-sialylspirolactones selon Lartey et Sodeoka

¹⁵⁸ J. Tadanier, C.-M. Lee, J. Hengeveld, W. Jr. Rosenbrook, D. Whittern, N. Wideburg, *Carbohydr. Res.* **1990**, 201, 209

A notre connaissance, ces exemples d' α -C-sialylspirolactones sont les seuls décrits dans la littérature. Pourtant ces structures originales, dérivées de l'acide sialique sont des cibles intéressantes et pourraient présenter des propriétés importantes notamment en vue de l'inhibition du virus *Influenza*. Au laboratoire, nous avons alors choisi de travailler sur l'élaboration d'une méthode de synthèse visant l'obtention de ces dérivés, celle-ci devra être rapide et permettre un parfait contrôle du centre quaternaire formé.

A.3. Couplages intramoléculaires de type Reformatsky : Une nouvelle méthodologie de synthèse de sialylspirolactones

Comme nous l'avons vu dans les deux chapitres précédents, la synthèse de dérivés C-sialylés promue par l'utilisation de diiodure de samarium a été fortement étudiée par le groupe de Linhardt et au sein du laboratoire. Ces réactions impliquent l'utilisation d'un dérivé sialylé porteur d'une fonction anomère réductible et d'un dérivé carbonyle de type cétone ou aldéhyde. Jusqu'à présent, elles ont toutes été réalisées selon un processus intermoléculaire. Nous nous sommes alors intéressés à la réalisation de ces réactions en version intramoléculaire. Nous pourrions ainsi obtenir des dérivés C-sialylspirolactones avec potentiellement un parfait contrôle de la sélectivité du centre quaternaire.¹⁵⁹

La stratégie de synthèse qui a alors été envisagée est la suivante (Schéma 52) : La sialylspirolactone **C** serait obtenue par cyclisation de l'intermédiaire **B** portant un piège anionique préalablement introduit sur la molécule **A** grâce à la fonction acide carboxylique anomère.

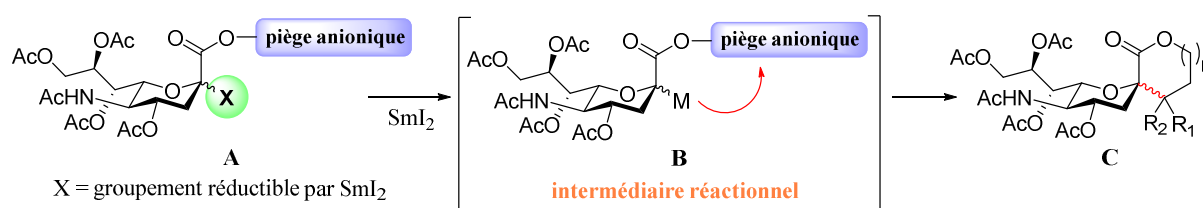


Schéma 52: Approche pour la synthèse d' α -C-sialylspirolactones

Pour réaliser cette étude, deux catégories de réactions de cyclisation impliquant différents pièges anioniques ont été envisagées. Il s'agit d'une part de réactions de substitution nucléophile nécessitant l'utilisation d'un piège anionique apparenté à un bon groupement

¹⁵⁹ Pour des réactions de Reformatsky promues par SmI_2 voir : J.-L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693 ; Pour des versions intramoléculaires voir : (a) G. A. Molander, J. B. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6556 (b) G. A. Molander, J. B. Etter, L. S. Haring, P.-J. Thorel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8036 (c) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3889 (d) J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Handa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6371.

partant.¹⁶⁰ D'autre part, nous avons souhaité réaliser des réactions d'addition ou d'addition/élimination sur divers dérivés carbonylés et carboxylés.¹⁵⁹ L'emploi de différents groupements anomères plus ou moins rapidement réduits par le diiodure de samarium a également été envisagé. Il s'agit des groupements acétate, phénylsulfone et 2-thiopyridyle.

Quel que soit le type de piège anionique ou de groupement réductible envisagés, il a dans un premier temps été nécessaire de préparer de nouveaux composés, précurseurs communs à ces réactions de samariation réductrice.

B. Synthèse de précurseurs communs aux réactions de cyclisation

L'étude de la formation de sialylspirolactones a nécessité la préparation de 3 précurseurs porteurs de groupements réductibles différents, à savoir acétate, phénylsulfone ou 2-thiopyridyle (Figure 39).

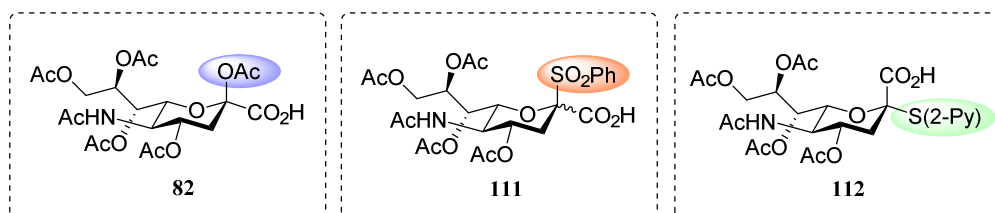


Figure 39: Structure des précurseurs communs aux réactions de cyclisation

Au laboratoire il a précédemment été établi un ordre de réactivité pour la réduction par SmI_2 de ces différents groupements en position anomère de l'acide sialique. Il est présenté ici selon un ordre décroissant : $\text{S(2-Py)} > \text{SO}_2\text{Ph} > \text{OAc}$. Les groupements S(2-Py) et SO_2Ph sont extrêmement réactifs et leur réduction ne nécessite que quelques secondes. Celle d'un acétate axial et équatorial nécessite respectivement 2h et 20minutes.

¹⁶⁰ L. A. McAllister, R. A. McCormick, K. M. James, S. Brand, N. Willets, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1032

B.1. Synthèse du précurseur acétate

La synthèse du composé **82**, précédemment décrite dans le chapitre II est rappelée ici. Neu5Ac a été placé dans un mélange d'anhydride acétique et de pyridine (1/2) afin d'obtenir de façon quantitative le dérivé **82** sous la forme exclusive de l'anomère β (Schéma 53).¹⁶¹

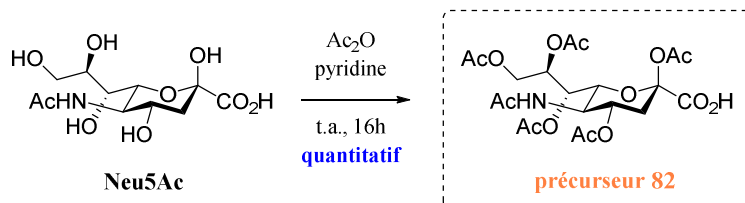


Schéma 53: Réaction de peracétylation de Neu5Ac

B.2. Synthèse du précurseur phénylsulfone

Afin d'obtenir le composé **113** nous avons réalisé une réaction de thioglycosylation utilisant respectivement l'éthérate de trifluorure de bore et le thiophénol en tant qu'acide de Lewis et nucléophile. Ces conditions sont habituellement appliquées aux dérivés sialylés dont la fonction acide carboxylique a préalablement été protégée sous forme d'ester. Elles sont également connues pour favoriser majoritairement la formation du thioglycoside de stéréochimie β .¹⁶² Au laboratoire, nous avons réalisé cette réaction de thioglycosylation directement sur le dérivé **82** dans lequel l'acide carboxylique n'a pas été protégé (Schéma 54). A notre connaissance cette réaction n'avait jamais été décrite dans la littérature.

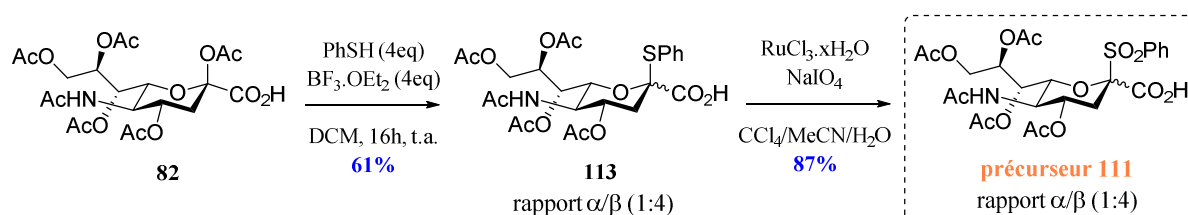


Schéma 54 : Réaction de thioglycosylation et d'oxydation

Elle a conduit à la formation du thioglycoside **113** avec un rendement de 61% et une sélectivité en faveur de l'anomère β . Afin d'obtenir le précurseur **111**, l'atome de soufre du

¹⁶¹ R. Kunh, P. Lutz, D. L. Mcdonald, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 611

¹⁶² A. Marra, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1989**, 187, 35. Pour quelques exemples voir : (a) J. N. Watson, D. Indurugalla, L. L. Cheng, A. A. Narine, A. J. Bennet, *Biochemistry* **2006**, 45, 13264 (b) K. Ikeda, K. Miyamoto, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7431 (c) K. Hosoguchi, T. Maeda, J.-I. Furukawa, Y. Shinohara, H. Hinou, M. Sekiguchi, H. Togame, H. Takemoto, H. Kondo, S.-I. Nishimura, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5607

dérivé **113** a été oxydé par utilisation de périodate de sodium et d'une quantité catalytique de trichlorure de ruthénium hydraté (Schéma 54).^{162, 163} Cette réaction qui a été conduite directement sur le composé **113** possédant la fonction acide carboxylique non protégée nous a permis d'obtenir la sulfone **111** avec un rendement de 87% et un rapport isomérique α/β inchangé. La stéréochimie de l'isomère majoritaire du composé **111** a été déterminée par mesure de la constante hétéronucléaire $^3J_{\text{Cl-H3ax}}$ au moyen d'un spectre RMN ^{13}C couplé ^1H .

Cette voie réactionnelle a donc permis la synthèse de la sulfone **111** avec un rendement global de 53% sur 3 étapes et un rapport diastéréoisomérique de 1:4 en faveur de l'anomère β .

B.3. Synthèse du précurseur 2-thiopyridyle

Dans un premier temps, le composé **25** a été facilement obtenu à partir de l'acide sialique commercial en réalisant successivement une réaction d'estérification par le méthanol en présence de résine acide (Dowex 50 H^+),¹⁶⁴ puis une réaction de peracétylation dans les conditions standard.

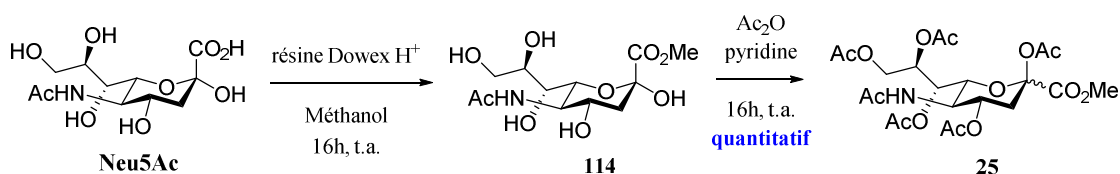


Schéma 55: Réaction d'estérification et de peracétylation

Pour l'introduction du groupement 2-pyridylsulfure nous nous sommes dans un premier temps reposé sur la méthode de thioglycosylation qui utilise les acides de Lewis comme rapporté dans le paragraphe précédent. Le composé **25** a alors été soumis à l'action de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et plusieurs conditions réactionnelles ont été envisagées (Schéma 56).¹⁶²

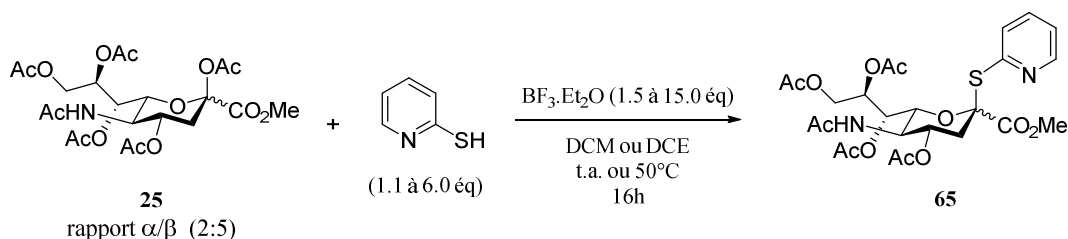


Schéma 56 : Tentatives de thioglycosylation

¹⁶³ (a) C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3838 (b) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936

¹⁶⁴ R. Roy, C. A. Laferrière, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 2045

Malheureusement, la conversion du produit **25** est toujours restée relativement faible quelle que soit la quantité d'acide de Lewis ou de nucléophile, le temps ou encore la température réactionnelle. Le produit désiré **65** bien qu'observé dans le brut réactionnel n'a jamais pu être isolé. La présence de dérivés d'élimination 2,3 a également été observée lorsque qu'un large excès d'acide de Lewis a été utilisé ou lorsque que le milieu a été chauffé à 50°C. Nous pensons que l'échec relatif de ces réactions est dû à la possible complexation entre la 2-mercaptopyridine et l'acide de Lewis, inhibant ainsi la réactivité de ces espèces.

Nous nous sommes donc tournés vers d'autres méthodes de thioglycosylation utilisant des intermédiaires chlorés en position anomère. Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode permettant de générer l'acide chlorhydrique *in situ* par ajout de chlorure d'acétyle sur le méthanol.¹⁶⁵ L'acide ainsi généré est directement additionné au substrat **25** préalablement dissous dans un mélange de DCM et de chlorure d'acétyle (Schéma 57).

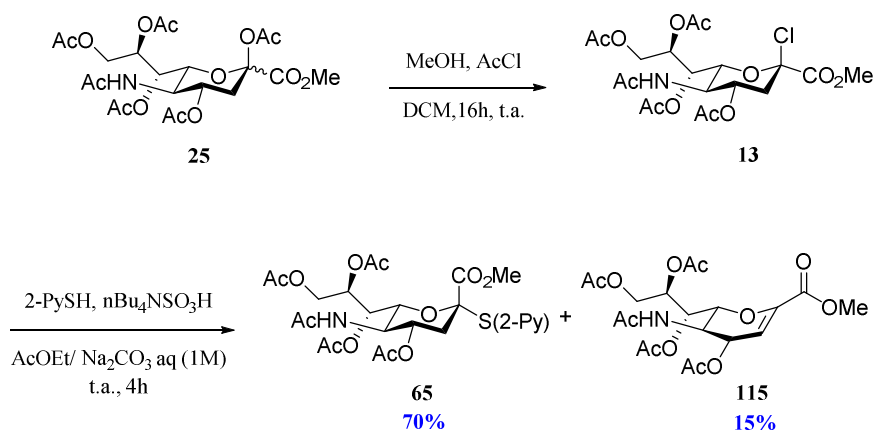


Schéma 57: Formation d'un intermédiaire chloré et réaction de thioglycosylation

L'intermédiaire chloré **13** ainsi obtenu a été solubilisé dans un mélange biphasique d'acétate d'éthyle et d'une solution aqueuse de carbonate de sodium en présence de 2-mercaptopyridine et d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium utilisé en tant qu'agent de transfert de phase.¹⁶⁶ Le dérivé thioglycosylé **65** a été obtenu avec un bon rendement de 70% sur ces 2 étapes et sous la forme du seul stéréoisomère α .¹²³ Lors de cette réaction, un produit secondaire identifié comme étant le produit d'élimination **115** a également été isolé avec un rendement de l'ordre de 15%. Les deux produits ont été séparés sans difficulté sur colonne de silice.

Dans le but de régénérer la fonction acide carboxylique portée par le précurseur **112**, plusieurs expériences ont été réalisées (Schéma 58). Celles-ci sont résumées dans le Tableau 10 ci-dessous.

¹⁶⁵ A. M. Shpirt, L. O. Kononov, V. I. Torgov, V. N. Shibaev, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 717

¹⁶⁶ S. Cao, J. Meunier, F. O. Anderson, M. Letellier, R. Roy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2303

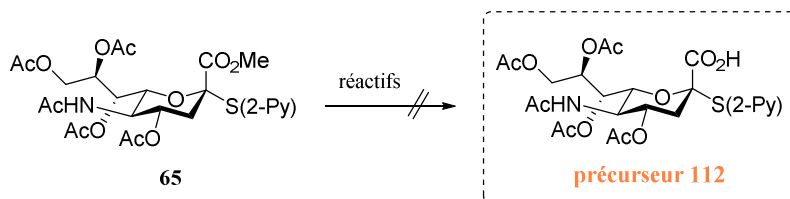


Schéma 58: Régénération de la fonction acide

Entrée	Réactifs	Temps et température
1	LiCl (10.0eq), pyridine	16h, reflux, 120°C
	DMF, résine Amberlite IR 120 H ⁺	30min, t.a.
2	LiI (5.0eq), pyridine	16h, reflux, 120°C
	DMF, résine Amberlite IR 120 H ⁺	30min, t.a.
3	NaOH aq (1M), MeOH	16h, 0°C à t.a.
	Ac ₂ O, pyridine	16h, t.a.
4	Lipases	3 jours, t.a.

Tableau 10: Résumé des différentes conditions expérimentales

Une saponification de l'ester méthylique n'étant pas envisageable en milieu basique puisqu'elle engendrerait la perte des acétates, l'utilisation de chlorure¹⁶⁷ ou d'iodure¹⁶⁸ de lithium a dans un premier temps été envisagée (*entrées 1 et 2*, Tableau 10). Malheureusement, ces réactions ne nous ont pas permis d'isoler le précurseur **112**. En effet, après acidification du milieu réactionnel par la résine Amberlite H⁺, aucun produit n'a pu être isolé ou même identifié. A notre grande surprise la saponification du composé **65** (*entrée 3*, Tableau 10) suivie de l'acétylation du sucre nu n'a pas non plus mené à l'obtention du précurseur **112**, un mélange complexe de produits non identifiés ayant été obtenu. Enfin plusieurs tentatives d'hydrolyses enzymatiques ont également été menées (*entrée 4*, Tableau 10). Différentes lipases ont été mélangées à l'ester méthylique **65** dans l'eau à température ambiante. Quel que soit le temps de réaction ou la nature de la lipase utilisée, le produit de départ n'a jamais été consommé.

¹⁶⁷ F. Elsinger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **1960**, 43, 113. Pour quelques exemples voir : (a) C. T. Ren, C. S. Chen, S.-H. Wu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1376 (b) S. Hanashima, S. Akai, K.-I. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5111

¹⁶⁸ (a) J. McMurry, *Org. React.* **1976**, 24, 187 (b) Kononov, L. O. Shpirt, A. M. Ito, Y. Ogawa, T. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, 52, 1442

En conclusion, malgré les différentes conditions réactionnelles utilisées, la saponification de l'ester **65** a été un échec et une autre voie de synthèse en vue de l'obtention du précurseur **112** a été envisagée.

Dans cette voie, nous avons choisi d'utiliser temporairement un groupement protecteur de type ester allylique. Celui-ci présente l'avantage d'être stable en milieu acide et de pouvoir être retiré dans des conditions orthogonales aux autres groupements présents sur nos composés. Ce groupe a été introduit sur l'acide sialique peracétylé **82** en utilisant le bromure d'allyle et le carbonate de césium dans le DMF (Schéma 59).¹⁶⁹ Après 4h de réaction à température ambiante, l'ester allylique **116** a été isolé avec un bon rendement de 85%.

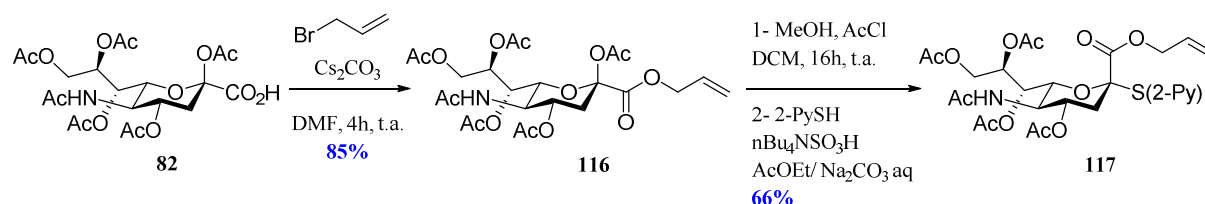


Schéma 59: Réaction d'estérification et de thioglycosylation

Celui-ci a ensuite été transformé en thioglycoside **117** selon les conditions de chloration et de substitution nucléophile décrites précédemment, avec un rendement 66% sur 2 étapes (Schéma 59).^{165,166} Finalement l'ester allylique a été retiré par utilisation de palladium tétrakis triphénylphosphine ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) et de morpholine dans le THF (Schéma 60).¹⁷⁰

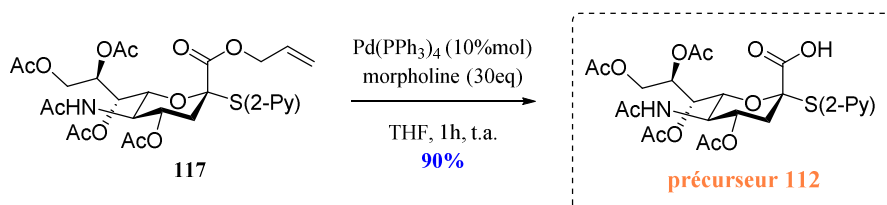


Schéma 60: Régénération de la fonction acide carboxylique

Cette dernière réaction qui s'apparente à une réaction de Tsuji-Trost implique la formation d'un complexe cationique π -allylique après addition oxydante du palladium sur la double liaison. La morpholine agit ensuite comme nucléophile sur ce complexe qui évolue alors vers la formation de *N*-allylmorpholine (Schéma 61).

¹⁶⁹ H. Kunz, H. Waldmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 638

¹⁷⁰ H. Kunz, H. Waldmann, U. Klinkhammer, *Helv. Chim. Acta.* **1988**, 71, 1868

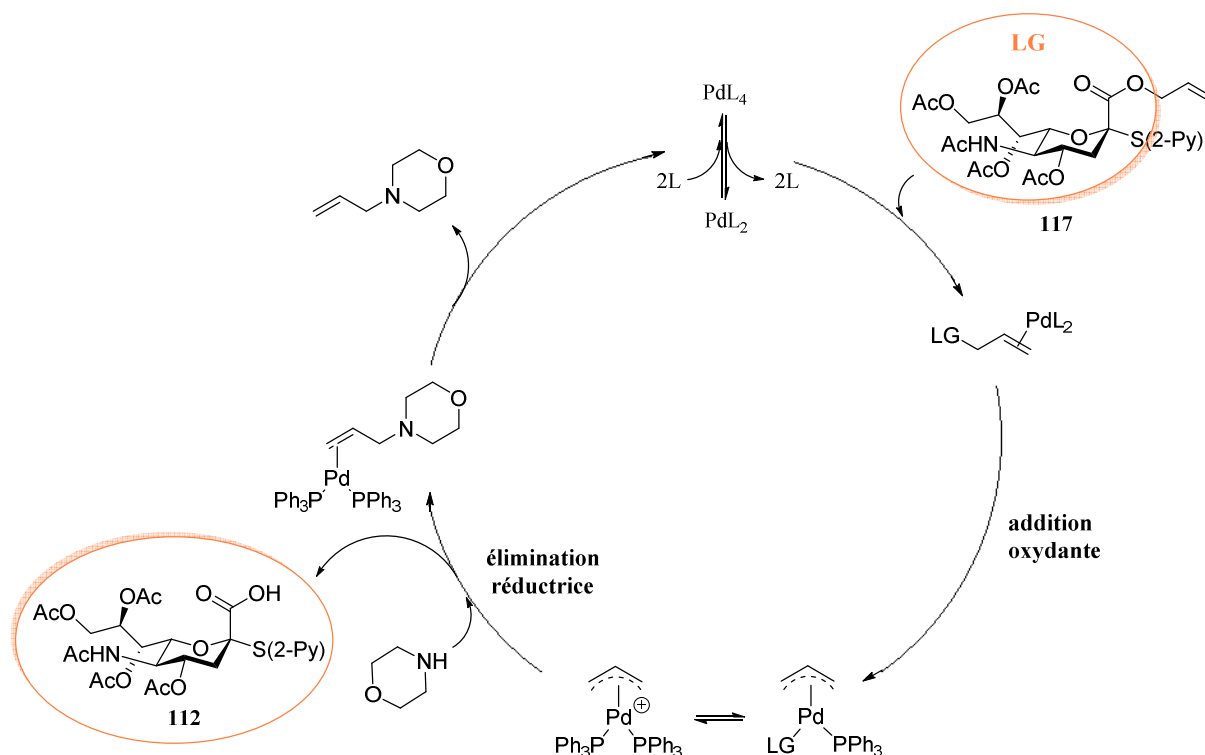


Schéma 61: Mécanisme réactionnel de déprotection de l'ester allylique catalysé par le palladium

Ces conditions ont permis, après acidification du milieu par une résine Dowex H^+ , d'obtenir le précurseur **112** avec un rendement de 90% et sous la forme d'un unique isomère α . La stéréochimie de ce composé a été vérifiée par la mesure de la constante de couplage hétéronucléaire $^3J_{C1-H3ax}$ obtenue à partir d'une analyse spectroscopique RMN ^{13}C couplée 1H : $^3J_{C1-H3ax} = 7.5$ Hz. Le rendement global de cette voie réactionnelle a été de 50% sur 5 étapes.

C. Synthèse de sialylspirolactones par réactions de substitution nucléophile

En 2007, Procter a décrit la synthèse de divers hétérocycliques azotés marqués par des étiquettes fluorées.¹⁶⁰ Une des étapes réactionnelles consistait à effectuer une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire entre un énolate de samarium généré par la réduction d'un groupement phénylsulfone et un atome de brome en position benzylique (Schéma 62).

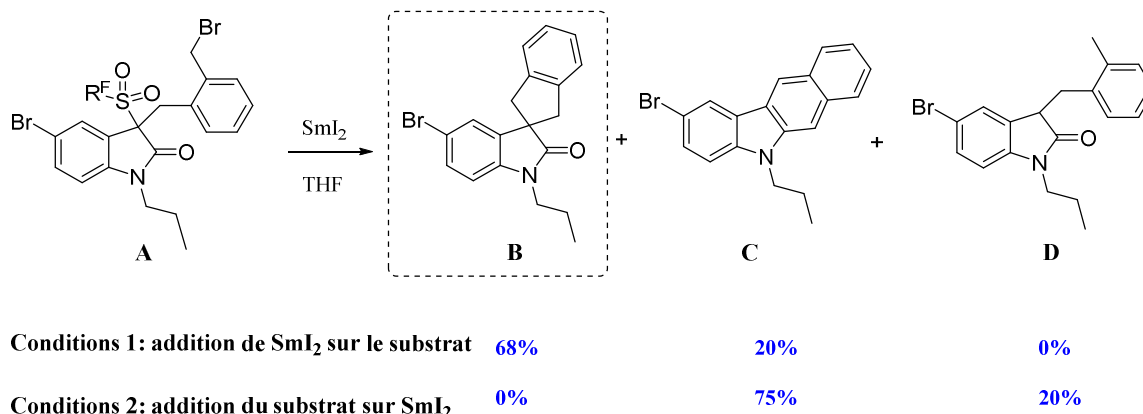


Schéma 62: Cyclisation intramoléculaire à partir d'un énoate de samarium selon Procter

Lorsque le samarium a été ajouté lentement sur le substrat (*conditions 1*, Schéma 62), le produit de cyclisation **B** a été obtenu avec un rendement de 68% et le produit **C** à hauteur de 20%. Selon l'auteur, ce dernier résulterait de la réduction de l'atome de brome benzylique suivi de son addition sur le carbonyle de l'amide. La sulfone serait alors à son tour réduite entraînant la déshydratation puis l'aromatisation du système. L'ajout lent du substrat sur le samarium divalent (*conditions 2*, Schéma 62) a majoritairement favorisé la formation de ce produit ainsi que celle du produit de réduction **D**.

Cet exemple de cyclisation intramoléculaire à partir d'énoate de samarium et d'un atome de brome en position benzylique est à notre connaissance le seul rapporté dans la littérature. Au laboratoire, nous avons envisagé de l'appliquer à la formation de la sialylspirolactone **B** (Schéma 63). Celle-ci serait obtenue par réaction de substitution nucléophile intramoléculaire entre un énoate de samarium issu de la réduction du groupement anomère du précurseur **A** et une position benzylique bromée. Cette réaction devrait être sélective et le nouveau centre anomère formé de configuration α .

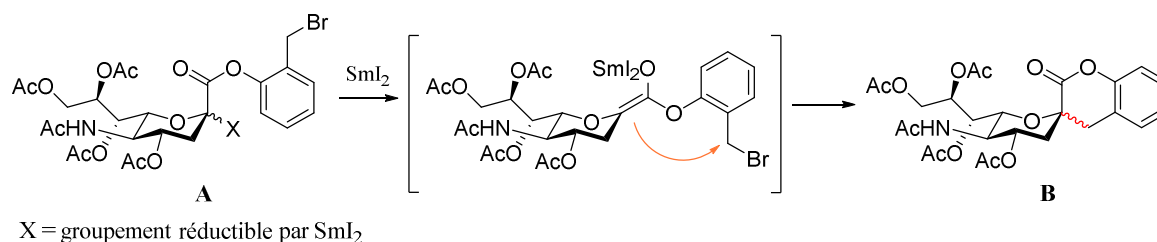


Schéma 63: Approche envisagée pour la formation de sialylspirolactones par substitution nucléophile

C.1. Travaux antérieurs

Au laboratoire, cette nouvelle stratégie a déjà été étudiée en utilisant une fonction réductible acétate anomérique.¹⁷¹ Ce groupement aisément introduit sur l'acide sialique en une seule étape réactionnelle permet d'envisager la synthèse rapide et simplifiée des précurseurs. L'acide sialique peracétylé **82** a ainsi été engagé dans une réaction de couplage avec le phénol **118** en présence de MNST et de *N*-MeIm (Schéma 64).¹⁷²

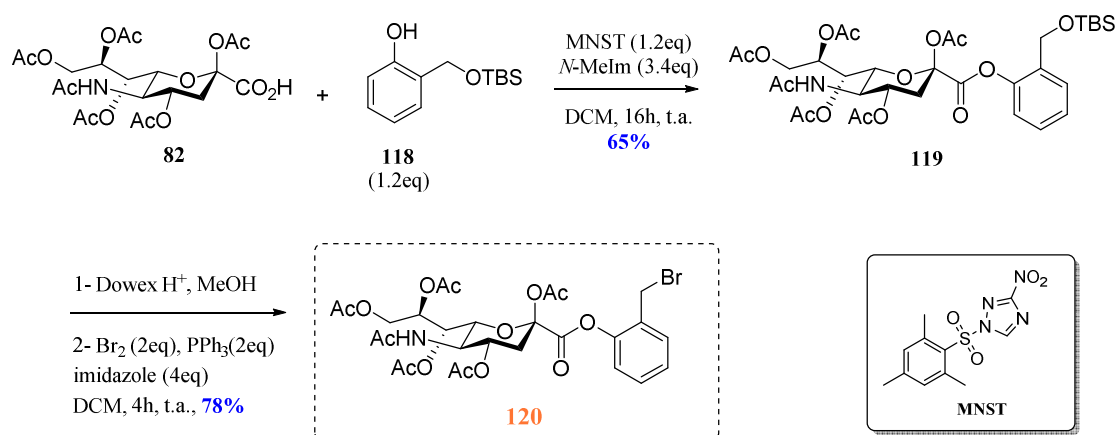


Schéma 64: Synthèse antérieurement réalisée au laboratoire

L'ester **119** a alors été obtenu avec un rendement de 65% puis soumis à un traitement acide afin de régénérer la fonction alcool benzylique. L'action du dibrome en présence de triphénylphosphine et d'imidazole a alors permis l'introduction de l'atome de brome et l'obtention efficace du précurseur **120** (Schéma 64).¹⁷³

Celui-ci a été soumis à l'action de 3 équivalents de samarium divalent dans le but d'induire la réaction de cyclisation intramoléculaire (Schéma 65).

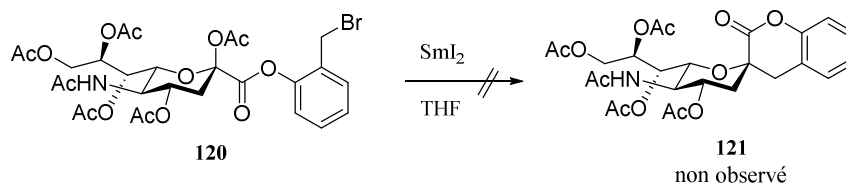


Schéma 65: Réaction de samariation réductrice

Cette réaction a conduit à un mélange de produits non séparables dans lequel le produit de cyclisation **121** n'a pas été observé. Les analyses spectroscopiques réalisées sur ce mélange,

¹⁷¹ T. Kuhnt, Stage de Master 2, **2010**, Université Orsay Paris Sud

¹⁷² L. O. Kononov, D. A. Volodin, G. Magnusson, *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 1434

¹⁷³ J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3813

ont toutefois permis d'identifier le produit de simple réduction de la liaison carbone-brome et celui de réduction à la fois de cette liaison et de l'acétate anomérique.

Cette première expérience a mis en évidence que la réduction de la liaison carbone-brome par le diiodure de samarium semblait beaucoup plus rapide que la réduction de l'acétate anomère. En se basant sur ces résultats, nous avons imaginé une étude similaire à partir de dérivés de Neu5Ac fonctionnalisés cette fois par un groupement anomère plus réactif vis-à-vis de la réduction par SmI_2 . Ainsi, les fonctions phénylsulfone et 2-thiopyridyle nous ont parues être les choix les plus appropriés.

C.2. Synthèse de dérivés phénylsulfone et réaction de cyclisation

Nous avons tout d'abord imaginé la réaction de cyclisation à partir du dérivé **122** équipé d'une fonction phénylsulfone en position anomère. La structure de ce composé est similaire à celle de la molécule **120** à l'exception de la nature de ce groupement (Figure 40).

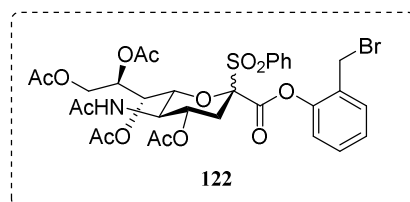


Figure 40: Structure de la molécule cible

Le dérivé **122** pourrait être synthétisé par une réaction d'estérification entre le précurseur **111** et le phénol **123** préalablement fonctionnalisé par un atome de brome. Dans le but d'obtenir ce dérivé bromé, l'alcool 2-hydroxybenzylique commercial a été mis en réaction avec la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT) et le bromure de sodium dans un mélange de DMF et de DCM (Schéma 66).¹⁷⁴ Malheureusement, les analyses spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C ont révélé que le produit de réaction obtenu n'était pas le dérivé bromé **123** mais son homologue chloré **124**.

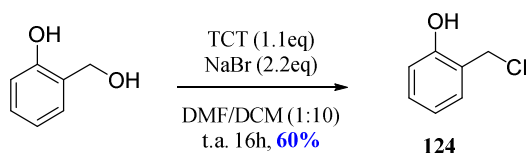


Schéma 66: Tentative de bromation de l'alcool 2-hydroxybenzylique

¹⁷⁴ (a) L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 553 (b) G. Nieddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synthesis* **2008**, 24, 3937

Celui-ci a alors été repris dans l'acétone en présence de bromure de sodium (Schéma 67).¹⁷⁵ Cette réaction consiste à déplacer l'atome de chlore par un atome de brome, notamment grâce à la formation de chlorure de sodium insoluble dans l'acétone.

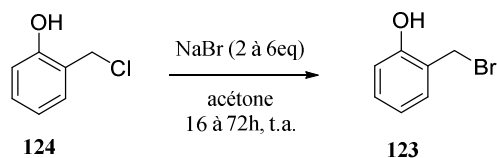


Schéma 67 : Déplacement de l'atome de chlore par un atome de brome

Après 24h de réaction et l'ajout de 4 équivalents de NaBr, un mélange des composés **124** et **123** a été obtenu dans un rapport de 1:3. Cet équilibre n'a pas pu être déplacé davantage malgré le supplément de réactif ajouté et un temps réactionnel prolongé jusqu'à 3 jours. Malheureusement, il n'a pas été possible de séparer ces deux composés et le phénol **123** n'a donc pas été isolé. Nous avons alors envisagé l'introduction de l'atome de brome après la réaction d'estérification.

Pour ce faire, nous avons sélectivement protégé la position benzylique de l'alcool 2-hydroxybenzylique sous forme d'éther silylé par réaction avec le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle en présence de DMAP et de triéthylamine dans le DCM (Schéma 68).¹⁷⁶

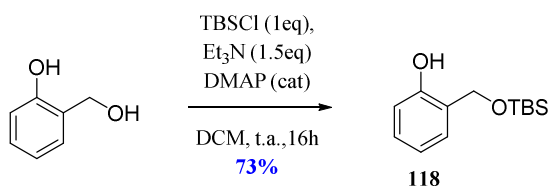


Schéma 68 : Monoprotection de l'alcool 2-hydroxybenzylique

Les analyses spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C réalisées sur le produit **118** ont confirmé que la position benzylique avait bien été protégée et non pas le phénol.

Celui-ci a alors été engagé dans une réaction d'estérification avec le précurseur **111** selon les conditions de couplage au MNST décrites précédemment (Schéma 69).

¹⁷⁵ (a) H. Finkelstein, *Ber.* **1910**, 43, 1528 (b) J. M. Heemstra, S. A. Kerrigan, D. R. Doerge, W. G. Helferich, W. A. Boulanger, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5441

¹⁷⁶ M. Sefkow, H. Kaatz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6561

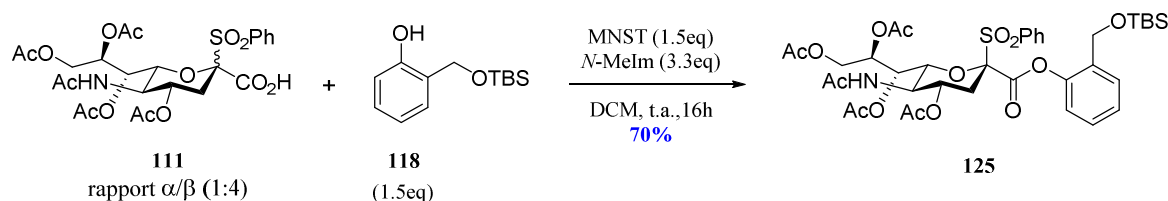


Schéma 69 : Réaction d'estérification

L'ester **125** a été obtenu avec un bon rendement de 70% sous la forme du seul isomère β. Il est probable que l'autre isomère présent en plus faible quantité dans le milieu réactionnel, ait été perdu au cours de la purification du produit sur silice.

Après déprotection de la fonction alcool en milieu acide, le produit **126** a été soumis à l'action du dibrome en présence de triphénylphosphine et d'imidazole (Schéma 70).

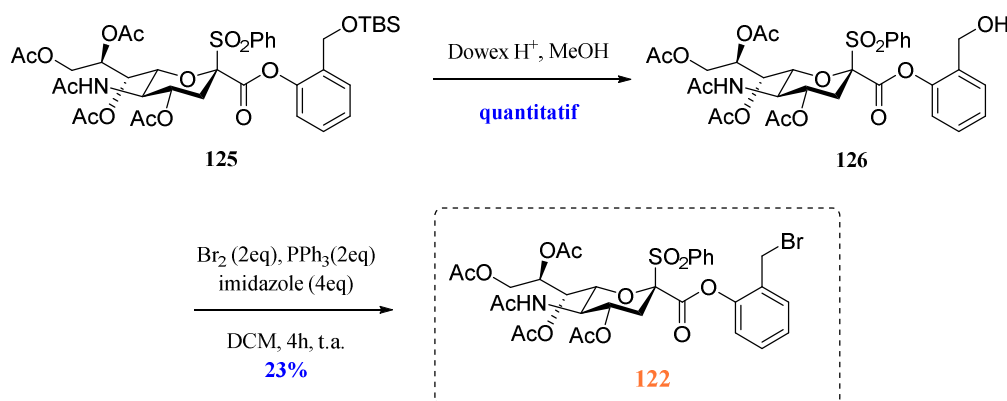


Schéma 70: Déprotection de l'hydroxyle benzylique et insertion de l'atome de brome

Un faible rendement de 23% a malheureusement été obtenu pour cette réaction de bromation. Pourtant le suivi CCM réalisé laissait supposer la formation d'une quantité de dérivé bromé beaucoup plus importante. Nous avons alors suggéré que le produit **122** présentait une faible stabilité et qu'il se dégradait lors du traitement ou plus probablement lors de la purification sur colonne de silice. Néanmoins, en le conservant à -20°C sous atmosphère d'argon il a été possible de l'engager dans la réaction de samariation réductrice.

Le composé **122** a donc été obtenu en 3 étapes à partir du précurseur **111** et en 6 étapes à partir de l'acide sialique Neu5Ac avec des rendements respectifs de 20 et 9%. L'étape de bromation est incontestablement le facteur limitant de cette synthèse.

Nous avons soumis le produit **122** à l'action de 5 équivalents d'une solution fraîchement préparée de diiodure de samarium (Schéma 71).

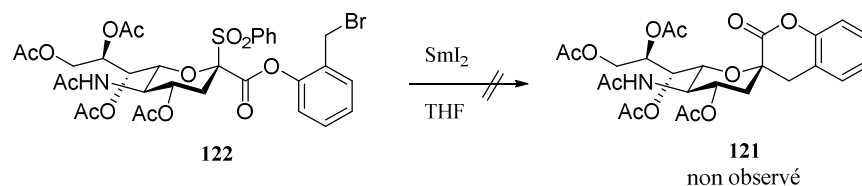


Schéma 71 : Réaction de samariation réductrice

De cette réaction il n'a été obtenu qu'un mélange très complexe dans lequel le produit de cyclisation **121** n'a pas été observé. Seuls des produits issus de la réduction de la fonction phénylesulfone et/ou de la liaison C-Br benzylique ont été identifiés dans ce mélange.

Un des inconvénients relatifs au groupement phénylesulfone est le fait que sa réduction nécessite l'ajout d'un minimum de 4 équivalents de diiodure de samarium. Cet excès important pourrait être un handicap à la réaction désirée du fait de la présence de la liaison C-Br benzylique, elle aussi très sensible à la réduction par ce métal. Nous avons donc rapidement imaginé de faire cette réaction à partir d'un dérivé portant le groupement réducteur 2-thiopyridyle en position anomère.

C.3. Synthèse de dérivés 2-thiopyridyle

Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse du composé **127** présentant le groupement 2-thiopyridyle en position anomère (Figure 41).

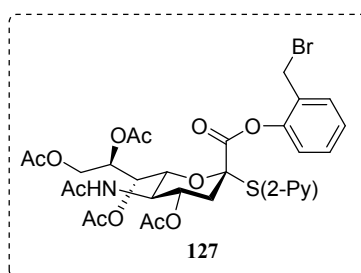
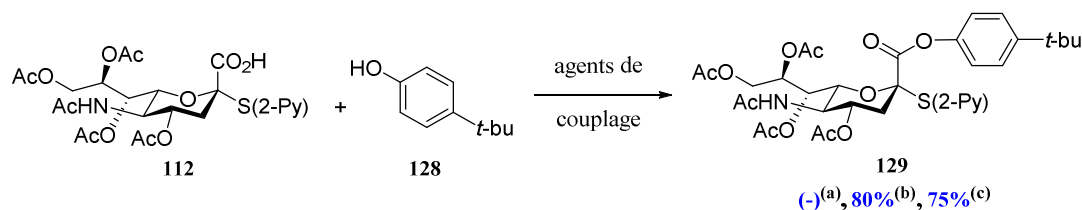


Figure 41 : Structure de la molécule cible

C.3.1. Etude de la réaction d'estérification sur un substrat modèle et application aux molécules d'intérêt

Dans un premier temps, nous avons choisi de réaliser le couplage par le MNST entre le précurseur **112** et le *p*-*t*-butylphénol **128** utilisé comme phénol modèle (*conditions (a)*, Schéma 72).



^(a) MNST (1.5eq), *N*-MeIm (3.3eq), **128** (1.5eq), DCM, t.a., 16h. ^(b) DCC (1.5eq), DMAP (3.0eq), **128** (2.5eq), DCM, t.a., 16h. ^(c) Chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (1.5eq), Et₃N (1.5eq), DMAP (2.0eq), **128** (2.0eq), THF/DCM (2:1), t.a., 16h.

Schéma 72 : Réactions d'estérification avec un phénol modèle

Malheureusement, la réaction n'a pas permis d'isoler l'ester **129** espéré. Seul le produit de départ a été retrouvé et cela quel que soit le nombre d'équivalents d'agent de couplage ou de phénol introduit. L'utilisation de DCC associé à la DMAP a aussi été envisagée (conditions *(b)*, Schéma 72). Par cette méthode nous avons obtenu l'ester **129** avec un très bon rendement de 80%. Nous avons également considéré la méthode de couplage décrite par l'équipe de Yamaguchi qui propose un intermédiaire réactionnel de type anhydride mixte (conditions *(c)*, Schéma 72).¹⁷⁷ Un rendement de 75% a été obtenu lorsque ces conditions ont été appliquées à la synthèse de l'ester **129**.

Une observation surprenante a été faite lors de la purification de ce produit **129** sur colonne de silice. En effet, lorsque le système d'éluant DCM/MeOH a été utilisé, ce n'est pas l'ester **129** mais l'ester méthylique **65** qui a été isolé.

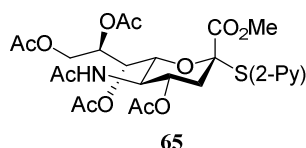


Figure 42: Structure du produit de transestérification

Celui-ci provient de la réaction de transestérification avec le méthanol se produisant sur le gel de silice. L'utilisation d'un autre éluant a permis d'isoler le produit **129** avec succès, mais cette observation a éveillé quelques inquiétudes sur la stabilité du produit et de ses dérivés.

Lors de l'estérification sur le phénol modèle **128**, la réaction en présence de DCC ayant fourni un bon rendement, elle a été utilisée pour le couplage du précurseur **112** avec le phénol **118** dont l'alcool benzylique a été préalablement protégé sous forme d'éther silylé (Schéma 73).

¹⁷⁷ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, 52, 1989

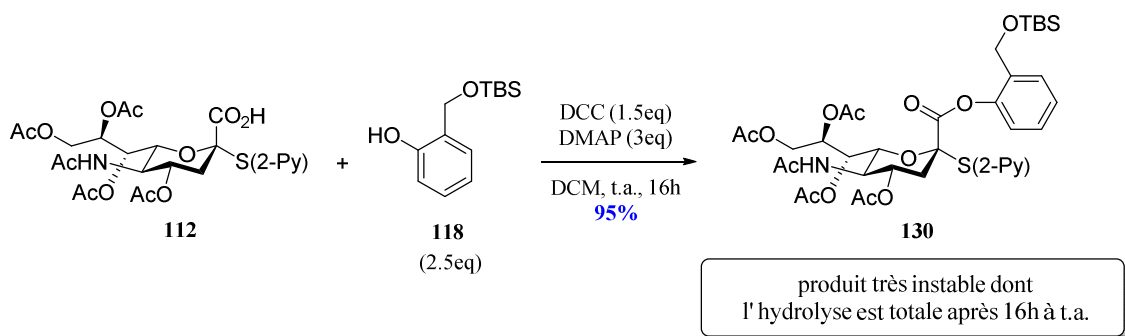


Schéma 73 : Réaction d'estérification

L'ester **130** a pu être obtenu avec un excellent rendement de 95%. Malheureusement, nous avons constaté qu'après 16h de conservation de l'échantillon, cet ester s'était spontanément hydrolysé et avait entièrement redonné l'acide de départ **112**.

L'instabilité présentée par l'ester **130** ne nous a malheureusement pas permis de poursuivre la synthèse en vue de l'obtention du dérivé bromé **127**. Nous avons supposé que l'hydrolyse de cet ester devait être favorisée par la formation d'un composé phénolate. La synthèse d'un dérivé de l'acide sialique possédant le même piège bromobenzyle mais issu d'une réaction d'estérification avec une fonction alcool benzylique au lieu de phénol a été envisagée.

C.3.2. Formation de cycle à 7 chaînons.

Le dérivé **131**, obtenu par estérification entre le précurseur **112** et un alcool benzylique, permettrait la synthèse de dérivés spirolactoniques à 7 chaînons après réaction de samariation réductrice. Au vu des précédents résultats, nous avons choisi de travailler avec le groupement 2-mercaptopyridyle qui semble être le plus approprié pour ces réactions (Figure 43).

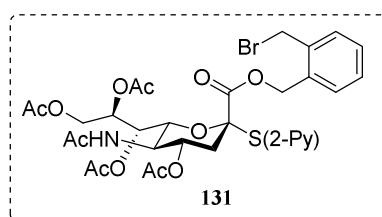
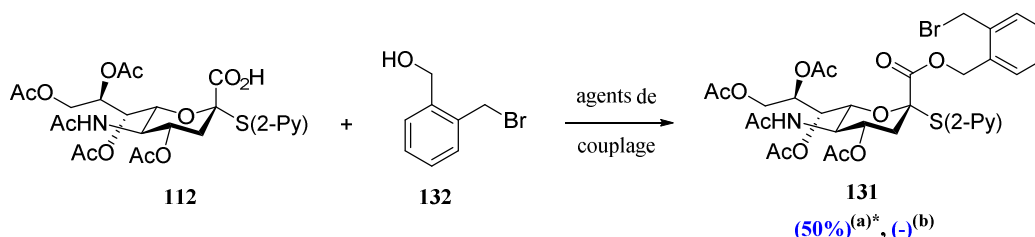


Figure 43: Structure de la molécule cible

Dans un premier temps, nous avons envisagé de synthétiser le composé **131** par réaction d'estérification entre l'alcool commercial **132** et le précurseur **112**. Pour ce faire, plusieurs essais ont été réalisés (Schéma 74).



^(a) **132** (3.0eq), DCC (3.0eq), DMAP (0.1eq), DCM, t.a., 4h. ^(b) **132** (4.0eq), chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (1.5eq), Et₃N (1.5eq), DMAP (0.1eq), DCM, t.a., 16h. *Rendement déterminé par RMN

Schéma 74 : Réactions d'estérification

Lorsque le DCC a été utilisé comme agent de couplage (*conditions (a)*, Schéma 74), le dérivé bromé **131** a été obtenu avec un rendement de 50% mais également en présence de nombreuses impuretés dont il n'a pas été possible de s'affranchir lors de la purification. L'utilisation d'un excès de DMAP (2 à 3 équivalents) n'a pas mené au dérivé **131** mais au composé **133** sur lequel l'atome de brome en position benzylique a été substitué par une molécule de DMAP (Figure 44).

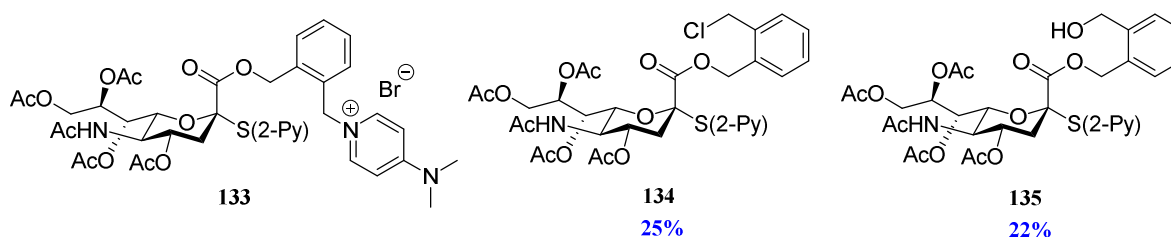
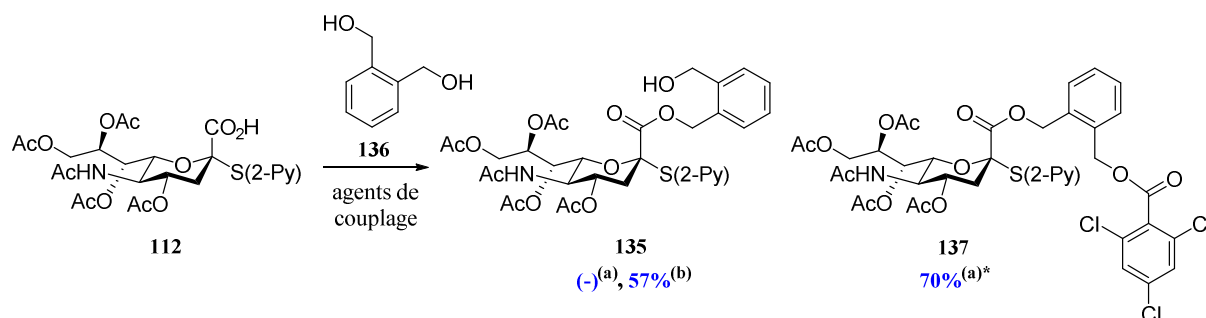


Figure 44: Produits secondaires observés ou isolés lors des réactions d'estérification

Il ne nous a pas non plus été possible d'isoler l'ester **131** à partir de réactions effectuées dans les conditions d'estérification de Yamaguchi (*conditions (b)*, Schéma 74). Deux produits, identifiés comme étant le dérivé chloré **134** et l'alcool benzylique **135** ont respectivement été isolés à hauteur de 25 et 22% (Figure 44).

En vue de l'obtention du précurseur **131**, nous avons alors envisagé de réaliser l'introduction de l'atome de brome dans la structure après la réaction d'estérification entre le précurseur **112** et le diol **136** (Schéma 75).



^(a) **136** (4.0eq), chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl (2.0eq), Et₃N (2.0eq), DMAP (2.0eq), DCM, t.a., 16h. ^(b) **136** (4.0eq), DCC (1.5eq), DMAP (3.0eq), DCM, t.a., 16h. * Rendement estimé par RMN

Schéma 75 : Réactions d'estérification

L'utilisation des réactifs de Yamaguchi (*conditions (a)*, Schéma 75) a mené à l'obtention du produit **137** qui résulte de l'attaque de l'alcool benzylique du composé **135** sur le chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl introduit en excès dans le milieu. L'ester **135** a été obtenu avec un rendement correct de 57% que lorsque le DCC et la DMAP ont été employés comme agents de couplage (*conditions (b)*, Schéma 75).

L'atome de brome doit pouvoir être introduit sur le composé **135** par attaque de l'ion bromure sur la fonction alcool benzylique préalablement activée. Nous avons donc soumis l'ester **135** à l'action du chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le DCM (Schéma 76).

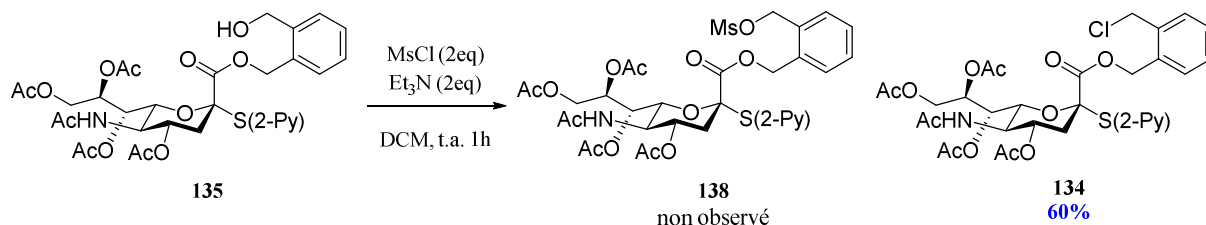
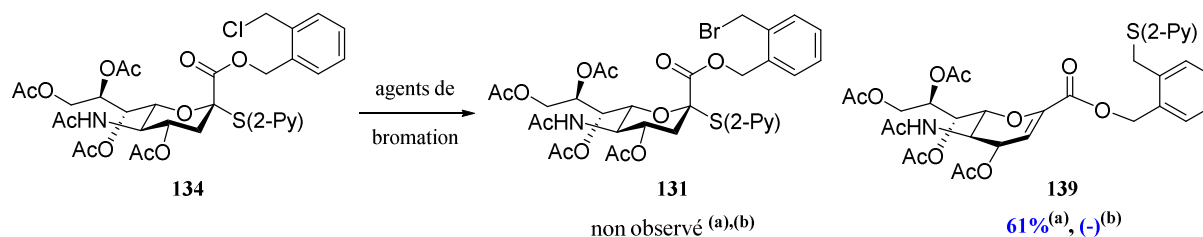


Schéma 76: Activation de la fonction hydroxyle benzylique

Après une heure de réaction à température ambiante un nouveau produit a été isolé à hauteur de 60%. Cependant, il est apparu qu'il s'agissait du dérivé chloré **134** issu du déplacement de la fonction mésylate par les ions chlorure libérés pendant la réaction. Dans le but de synthétiser le composé **131** il nous a paru possible d'engager ce dérivé **134** en tant que précurseur dans une seconde réaction de bromation (Schéma 77).



^(a) KBr (3.0eq), DMF, t.a., 16h. ^(b) Bu₄NBr (5.0eq- > 10.0eq), DMF, t.a. -> 60°C, 16h -> 24h

Schéma 77: Déplacement de l'atome de chlore par un atome de brome

Malheureusement, le composé **131** n'a jamais été observé. L'utilisation de KBr dans le DMF¹⁷⁸ (conditions (a), Schéma 77) a exclusivement conduit au produit de β-élimination **139** dans lequel l'ion thiolate libéré a réagi par substitution nucléophile sur la position benzylique. Le produit espéré n'a pas non plus été formé lorsque le bromure de tétrabutylammonium a été employé dans le DMF et cela quelle qu'ait été la quantité de réactif introduit, le temps ou la température réactionnelle (conditions (b), Schéma 77).

Ainsi, malgré nos efforts il ne nous a pas été possible de synthétiser le dérivé bromé **131**. Les différentes structures impliquées dans cette synthèse se sont révélées être difficilement manipulables. Les problèmes de stabilité des différents produits associés à la formation de produits parasites ont eu raison de nos efforts.

C.3.3. Synthèse de dérivés amides

Afin de préparer des molécules présentant une plus grande stabilité, nous avons remplacé la fonction ester assurant le lien entre le sucre et le piège anionique par une fonction amide. Au vu des premiers résultats, l'utilisation d'un groupement réductible 2-thiopyridyle nous a semblé approprié et la synthèse du composé **140** a donc été envisagée (Figure 45).

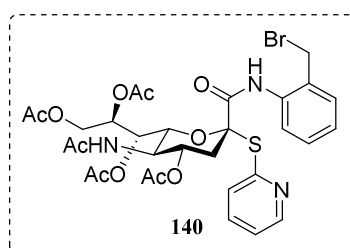


Figure 45: Structure de la molécule cible

¹⁷⁸ T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, H. Aoyama, T. Ohmae, M. Endo, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1289

Dans un premier temps, l'amine **141** sélectivement *O*-protégée a été obtenue à partir de l'hydroxyméthylaniline en présence de TBSCl et d'imidazole dans le DCM (Schéma 78).¹⁷⁹

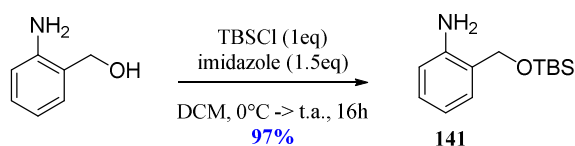


Schéma 78: Protection sélective de l'hydroxyméthylaniline

En vu de l'obtention du dérivé amide correspondant, nous avons réalisé la réaction entre cette amine et le précurseur **112** dans les conditions décrites par l'équipe de Gervay (Schéma 79).¹³⁷

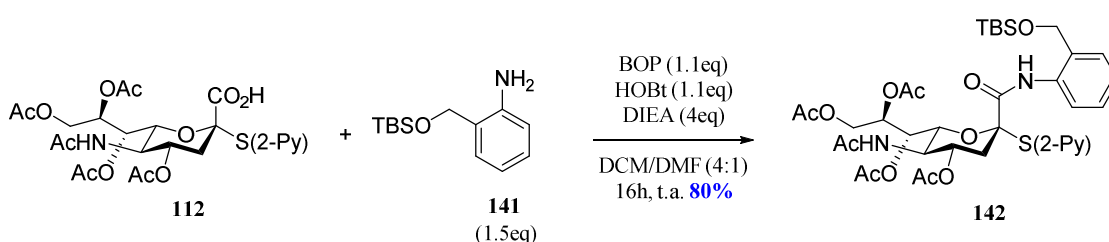


Schéma 79: Réaction d'amidation

L'amide **142** a été isolé avec un bon rendement de 80%. La fonction alcool de ce composé a efficacement été déprotégée par l'action du TBAF dans le THF. Afin d'obtenir le dérivé bromé ciblé, nous avons tenté d'activer cette fonction alcool sous forme de mésylate (Schéma 80).

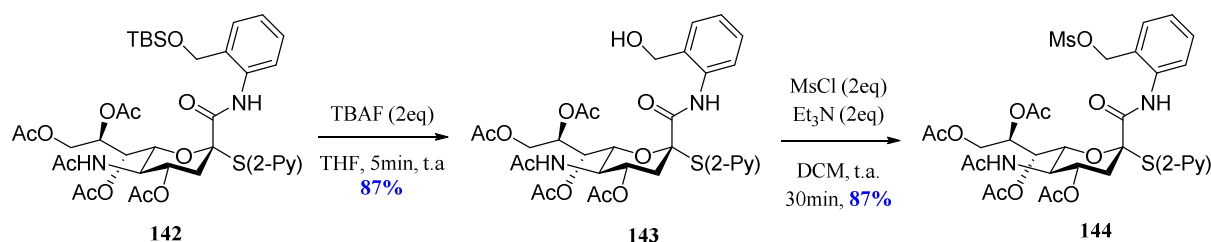
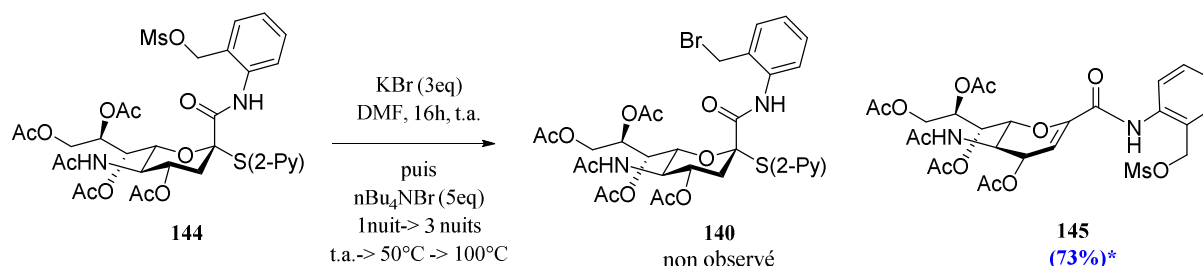


Schéma 80 : Déprotection et activation de l'hydroxyle benzylique

Lorsque le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 minutes, il nous a été possible d'obtenir le composé **144** avec un très bon rendement de 87%.

Celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction de bromation en présence de bromure de potassium dans le DMF (Schéma 81).

¹⁷⁹ M. A. Sierra, M. Rodriguez-Fernandez, M. J. Mancheno, L. Casarrubios, M. Gomez-Gallego, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9592



*rendement estimé par RMN

Schéma 81 : Substitution de la fonction mésylate par un atome de brome

Après 16h de réaction à température ambiante, seule la présence du composé de départ **144** a été observée dans le milieu. L'ajout de 5 équivalents de nBu₄NBr ainsi que l'augmentation de la température réactionnel à 50°C ont conduit à cette même observation. Lorsque le mélange a été porté à 100°C, le produit d'élimination **145** a majoritairement été formé à hauteur de 73%.

Les couplages de type Reformatsky imaginés entre un énolate de samarium et un atome de brome placé sur une position benzylique en vue de l'obtention de dérivés sialylspirolactones, se sont malheureusement avérés peu concluants. Les substrats qui ont été envisagés ont présenté une trop faible stabilité et la synthèse des différents précurseurs aux réactions de couplage a trop souvent échoué.

D. Synthèse de sialylspirolactones par réactions d'addition ou addition/élimination

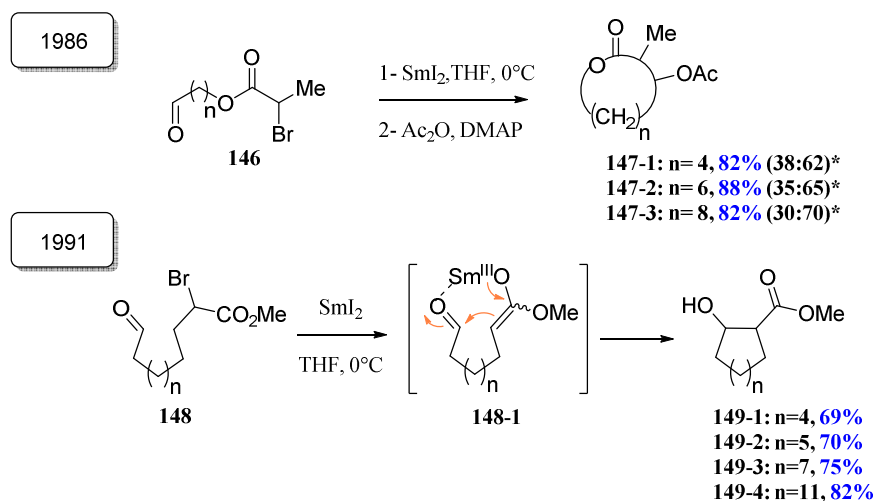
D.1. Avant propos

Les couplages inter ou intramoléculaires de type Reformatsky entre un énolate de samarium et un dérivé carbonyle (cétone ou aldéhyde) sont extrêmement bien documentés dans la littérature.

Ainsi, en 1986 et 1991 Inanaga a décrit la cyclisation intramoléculaire entre les énolates de samarium résultant de la réduction d' α -bromo esters et une fonction aldéhyde (Schéma 82).¹⁸⁰ Ces réactions ont permis d'obtenir avec de bons rendements des cycles de taille moyenne à

¹⁸⁰ (a) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3889 (b) J. Inanaga, Y. Yokomaya, Y. Handa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6371

grande. Selon les auteurs, la capacité de complexation du samarium associée à son oxophilie, permettrait la formation d'intermédiaires tels le dérivé **148-1** dans lequel l'énolate et le dérivé carbonyle serait idéalement placé pour la cyclisation.



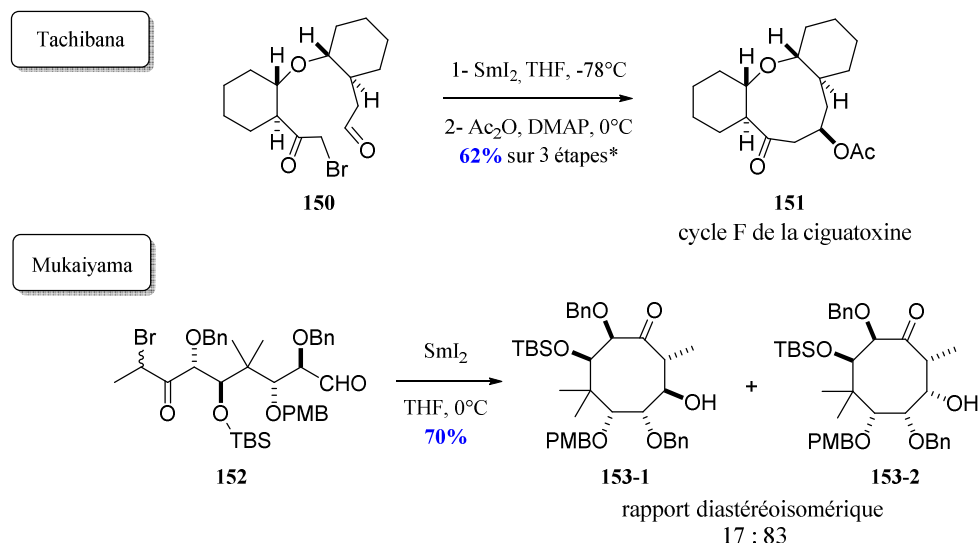
*rapports isomériques déterminés par RMN ¹H ; La configuration n'a pas été déterminée

Schéma 82 : Réactions de cyclisation intramoléculaire selon Molander

Les couplages de type Reformatsky induits par le samarium divalent ont également été utilisés pour la synthèse de nombreux produits naturels. En 1997 l'équipe de Tachibana a proposé la formation du cycle F de la ciguatoxine par addition de l'énolate dérivé de la réduction de l' α -bromocétone **150** sur la fonction aldéhyde portée par cette même molécule.¹⁸¹ Après acétylation, le cycle a été isolé avec un bon rendement de 62% sur 3 étapes. Dans le but de réaliser la synthèse totale du Taxol, Mukaiyama a quant à lui rapporté la cyclisation du dérivé **152** conduisant à la structure cyclique à 8 chaînons **153**.¹⁸²

¹⁸¹ M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1611

¹⁸² (a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-I. Tani, E. Hasegawa, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, 1, 121 (b) I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y.-I. Tani, E. Hasegawa, K. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 1139



*La première étape consiste en l'oxydation de la fonction alcool en aldéhyde menant au dérivé **150**

Schéma 83 : Application de la réaction de cyclisation intramoléculaire de type Reformatsky en synthèse totale

Il est également possible d'envisager ces réactions de cyclisation sur des dérivés carbonylés de type cétone. En 1991, Molander a étudié la diastéréosélectivité de telles réactions en réalisant le couplage de l'énolate dérivé de la réduction de l' α -bromo ester **154** sur la fonction cétone méthylique (Schéma 84). La lactone **155** a été obtenue avec un rendement quasi-quantitatif et un degré de diastéréosélectivité important expliqué par l'état de transition de géométrie chaise **154-1**.

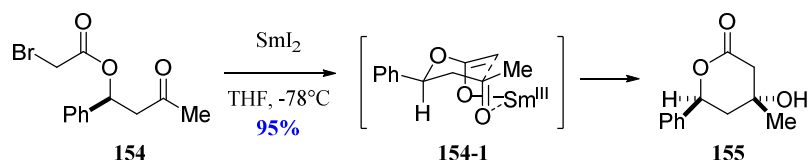


Schéma 84 : Réaction de cyclisation intramoléculaire de type Reformatsky selon Molander

Ces cyclisations selon des réactions de type Reformatsky ont à notre connaissance toujours impliqué des additions sur des dérivés carbonylés cétone ou aldéhyde ; il semble que les dérivés carboxylés esters n'aient jamais été employés comme partenaire électrophile. Seuls quelques exemples de cyclisation impliquant un intermédiaire organosamarien ont été rapportés dans la littérature.¹⁸³ Ainsi, l'équipe de Molander a publié en 1993, la synthèse de diverses cétones cycliques obtenues par réduction d'un halogène suivie d'une réaction d'addition sur un ester ou une lactone (Schéma 85).¹⁸⁴

¹⁸³ G. A. Molander, G. A. Brown, I. Storch de Gracia, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3459

¹⁸⁴ G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7216

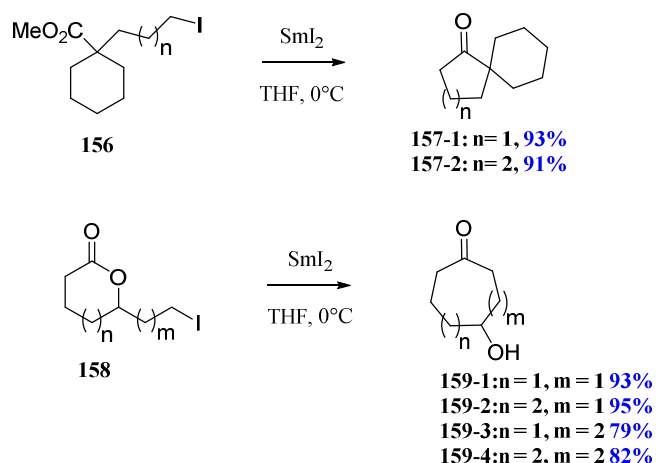


Schéma 85 : Cyclisations intramoléculaires impliquant un organosamarien et un ester selon Molander

En s'appuyant sur ces différents exemples, nous avons alors imaginé une stratégie visant une nouvelle fois à l'obtention des sialylspirolactones **B** et **B'**, la cyclisation étant envisagée par addition d'un énolate de samarium sur un dérivé carbonylé ou carboxylé utilisé comme piège anionique. Celui-ci serait préalablement introduit sur la structure grâce à la fonction acide carboxylique en position 2 (Schéma 86).

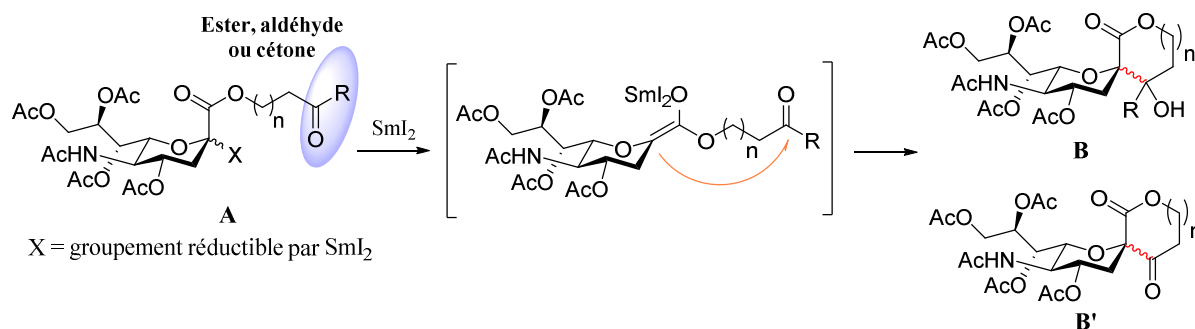


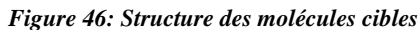
Schéma 86 : Approche envisagée au laboratoire

Pour réaliser ces réactions de cyclisation nous avons imaginé utiliser trois types de pièges anioniques à savoir esters, aldéhydes et cétones.

D.2. Piège anionique de type ester

D.2.1. Réactions de cyclisation au départ du précurseur acétate

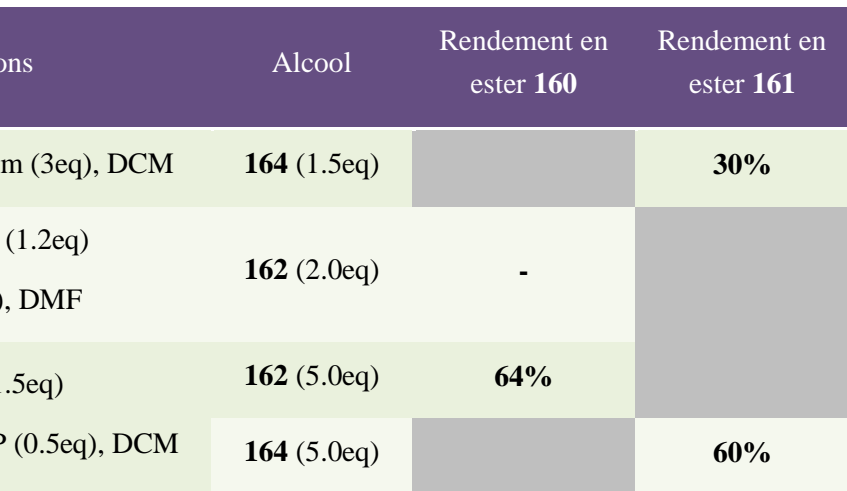
Dans un premier temps, les composés **160** et **161** potentiellement précurseurs de cycles à 5 et 6 chaînons ont été imaginés. Le groupement réductible est un acétate facilement introduit sur l'acide sialique (Figure 46).



propiolactone **163** par le méthanolate de sodium au reflux du méthanol (Schéma 87).¹⁸⁵



résumés dans le Tableau 11 ci-dessous :



¹⁸⁵ (a) P. D. Bartlett, P. N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4273 (b) S. Sano, Y. Kuroda, K. Saito, Y. Ose, Y. Nagao, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11881

Lorsque le MNST a été employé comme agent de couplage (*entrée 1*, Tableau 11) le taux de conversion du précurseur **82** s'est révélé très faible et l'ester **161** n'a été isolé qu'à hauteur de 30%. L'utilisation de diphénylphosphoryle azide n'a mené qu'à l'obtention de l'intermédiaire réactionnel **165** avec un très bon rendement de 85% (*entrée 2*, Tableau 11) (Figure 47).

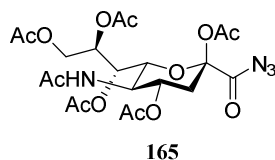


Figure 47 : Produit isolé lors de la réaction d'estérification utilisant le DPPA comme agent de couplage

Sans doute trop peu nucléophile, l'alcool **162** n'a pas réagi sur cet intermédiaire. Heureusement, en appliquant les conditions réactionnelles décrites par Yamaguchi (*entrée 3*, Tableau 11), les esters **160** et **161** ont pu être obtenus avec des rendements d'environ 60%.

Ceux-ci ont alors été soumis à l'action de 3 équivalents de SmI_2 d'une solution 0.1M fraîchement préparée dans le THF (Schéma 88).

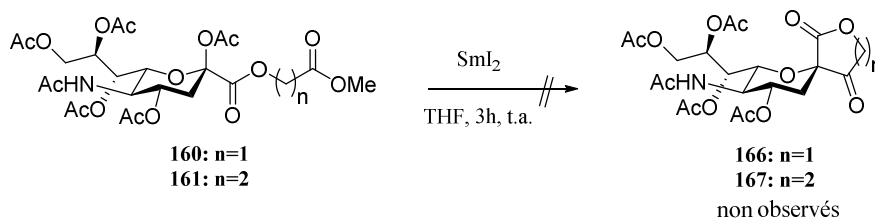


Schéma 88 : Réactions de samariation réductrice

Malheureusement, les analyses ont révélé que les produits de cyclisation envisagés **166** et **167** n'avaient pas été formés. Nous avons obtenu des mélanges complexes dans lesquels seul le produit de protonation a été identifié. La présence de ce produit semble indiquer que l'énolate de samarium provenant de la réduction de l'acétate anomère a bien été formé, mais celui-ci est sans doute trop peu réactif pour engendrer la cyclisation.

D.2.1. Réactions de cyclisation au départ du précurseur phénylsulfone

Afin de nous assurer que l'échec de ces premières réactions n'était pas dû à la réduction « lente » de l'acétate axial (2h), les composés **168** et **169**, possédant un groupement anomère réductible phénylsulfone ont été préparés (Figure 48).

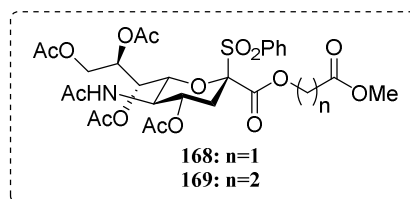


Figure 48 : Structure des molécules cibles

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction d'estérification entre le précurseur **111** et les alcools **162** et **164** en présence de EDCI et de DMAP dans le DCM (Schéma 89). Ce dérivé de structure proche du DCC présente l'avantage d'être facilement éliminé lors du traitement par un lavage acide.

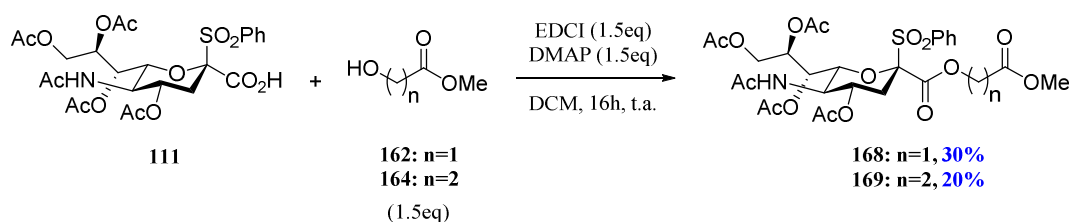


Schéma 89 : Réactions d'estérification

Les esters **167** et **168** obtenus avec de faibles rendements ont toutefois été soumis à l'action de 5 équivalents de diiodure de samarium dans le THF (Schéma 90).

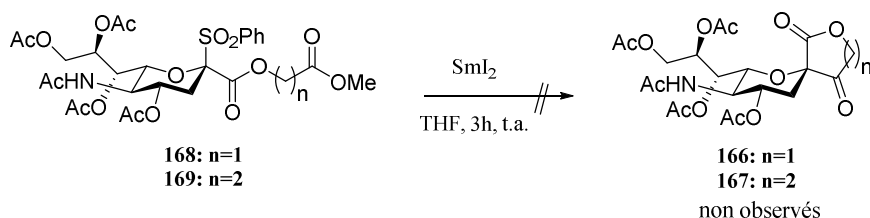


Schéma 90 : Réactions de samariation réductrice

Cette fois encore les produits escomptés **166** et **167** n'ont pas été observés. Un mélange complexe a été obtenu dans lequel seuls les produits de réduction ont été identifiés.

Les différents essais de couplage de type Reformatsky réalisés sur des dérivés carboxylés de type ester se sont révélés infructueux. La présence du produit de protonation, observé dans le milieu réactionnel semble indiquer que l'énolate de samarium intermédiaire est bien formé durant la réaction. Celui-ci n'engendre cependant pas la cyclisation sur l'ester, probablement trop peu électrophile. Ainsi, nous avons choisi de poursuivre l'étude en utilisant des pièges électrophiles plus réactifs, aldéhydes et cétones.

D.3. Piège anionique de type aldéhyde

D.3.1. Réactions de cyclisation au départ du précurseur acétate

Comme souvent les premiers essais de cyclisation ont été imaginés à partir des aldéhydes **170** et **171** dans lesquels le groupement réductible est un acétate (Figure 49).

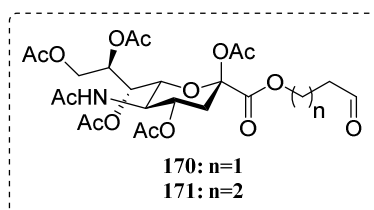
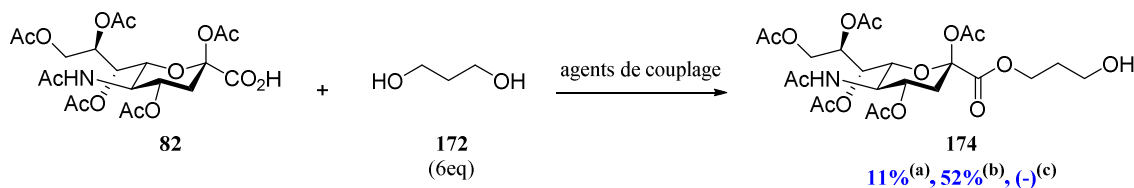


Figure 49 : Structures des molécules cibles

Les réactions d'estérification ont été réalisées entre le précurseur **82** et les diols **172** et **173** tous deux commerciaux. Dans un premier temps, l'optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée en utilisant le 1,3-propanediol **172**.



^(a) DCC (3.0eq), DMAP (1.5eq), DCM, t.a., 16h. ^(b) TCBzCl (2.0eq), Et₃N (2.0eq), DMPA (0.5eq), DCM, t.a., 16h. ^(c) (PhO)₂PON₃ (1.2eq), Et₃N (1.2eq), DMF, t.a., 4h.

Schéma 91 : réactions d'estérification

Lorsque le précurseur **82** a été soumis à l'action du DCC et de la DMAP (*conditions (a)*, Schéma 91), l'ester **174** a été obtenu avec un faible rendement de 11%. Le produit **175** issu du réarrangement de l'intermédiaire réactionnel a majoritairement été isolé (Figure 50). L'utilisation des conditions de Yamaguchi (*conditions (b)*, Schéma 91) a conduit à l'ester **174** avec un rendement acceptable de 52%. La présence du produit secondaire **176** a également été observée à hauteur de 37% (Figure 50). Seul l'azoture d'acyle **165** a été isolé lorsque le diphenylphosphorylazide a été utilisé comme agent de couplage (*conditions (c)*, Schéma 91) (Figure 50).

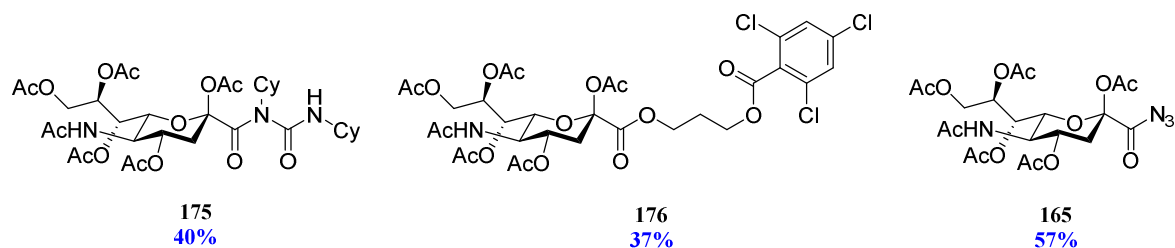


Figure 50 : Produits secondaires ou majoritairement isolés lors des réactions d'estérification

Les conditions de Yamaguchi ayant fourni le meilleur rendement, elles ont ensuite été appliquées à la synthèse de l'ester **177** (Schéma 92). Afin de limiter la formation du produit secondaire (de type **176**), la quantité de TCBzCl a été diminuée et l'ester **177** a été isolé avec un bon rendement de 70%.

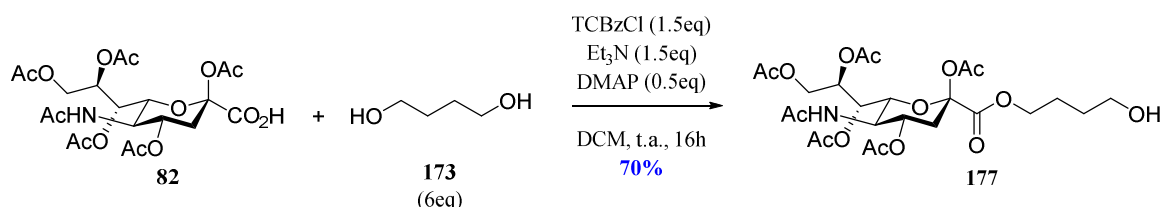


Schéma 92 : Réaction d'estérification selon les conditions de Yamaguchi

Les composés **174** et **177** ont ensuite été oxydés en présence du périodinane de Dess-Martin (DMP) et d'hydrogénocarbonate de sodium dans le DCM (Schéma 93).¹⁸⁶

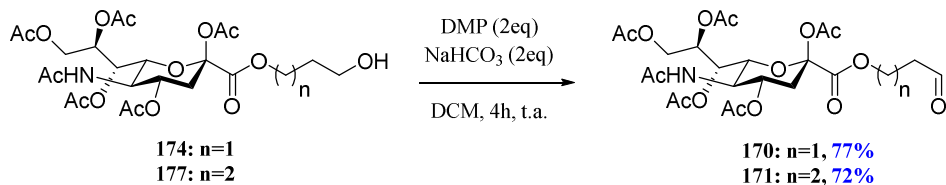


Schéma 93 : Réactions d'oxydation utilisant le réactif de Dess-Martin

Après 4h d'agitation à température ambiante, les aldéhydes **170** et **171** ont respectivement été isolés avec de bons rendements de 77 et 72%.

Les composés obtenus ont alors été soumis à l'action de 3 équivalents de diiodure de samarium dans le THF (Schéma 94).

¹⁸⁶ D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155

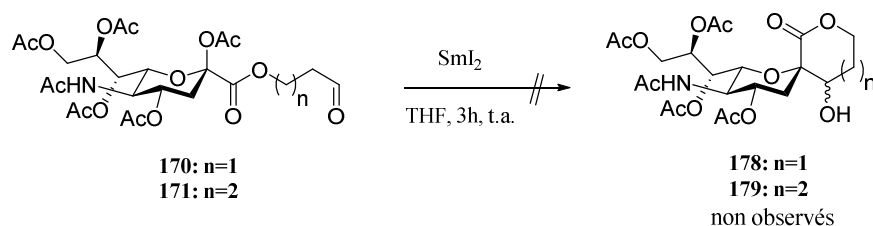


Schéma 94 : Réactions de samariation réductrice

Les réactions n'ont malheureusement pas permis l'obtention des produits cyclisés **178** et **179**. Dans les deux cas, c'est un mélange complexe qui a été obtenu. Les alcools **174** et **177** correspondant aux produits de réduction des aldéhydes ainsi que les dérivés de pinacolisation **A**, **B** et **C**, ont majoritairement été identifiés dans ce mélange (Figure 51). La complexité des milieux réactionnels n'a malheureusement permis aucune quantification de ces différents produits.

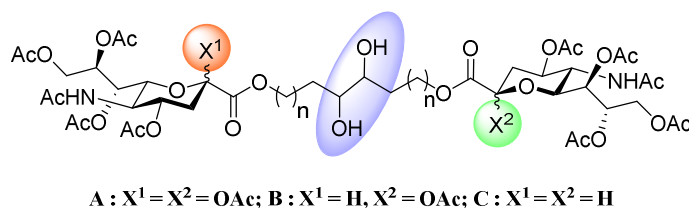


Figure 51 : Produits de pinacolisation et/ou de réduction des acétates anomères **A**, **B** et **C**.

Lors de cette réaction de couplage ce sont donc majoritairement des produits dérivés de la réduction de la fonction aldéhyde qui ont été obtenus. Cette fonction est donc plus réactive vis-à-vis de la réduction par SmI_2 que le groupement acétate en position anomère. Dans la suite de notre étude ce groupement a alors été remplacé par le 2-thiopyridyle plus réactif.

D.3.2. Réactions de cyclisation au départ du précurseur 2-thiopyridyle

Notre approche s'est alors portée sur la synthèse des molécules **180** et **181** équipées d'un groupement 2-mercaptopyridyle en position anomère (Figure 52).

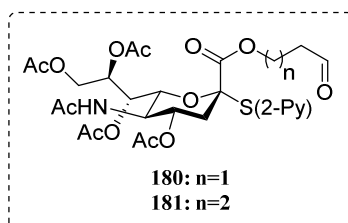
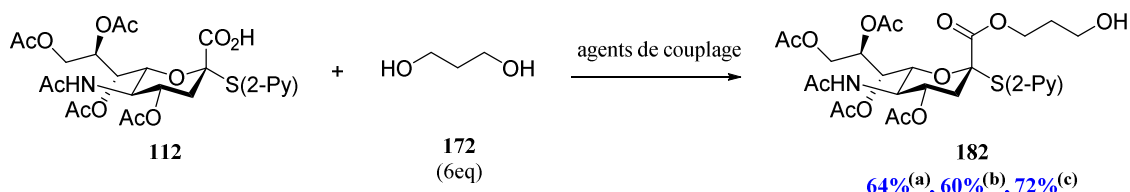


Figure 52 : Structures des molécules cibles

Dans un premier temps, le précurseur **112** et le diol **172** ont été engagés dans différentes réactions d'estérification dans le but de déterminer les meilleures conditions.



^(a) DCC (1.5eq), DMAP (1.0eq), DCM, t.a., 16h. ^(b) TCBzCl (1.5eq), Et₃N (1.5eq), DMPA (0.5eq), DCM, t.a., 16h. ^(c) (PhO)₂PON₃ (1.2eq), Et₃N (1.2eq), DMF, t.a., 4h.

Schéma 95 : Réactions d'estérification

De façon générale, l'utilisation de chacune de ces trois conditions a permis d'obtenir l'ester **182** avec des rendements allant de 60 à 72%. Une fois de plus, le produit **183** a été obtenu comme sous produit dans les conditions de Yamaguchi (*conditions (b)*, Schéma 95) (Figure 53).

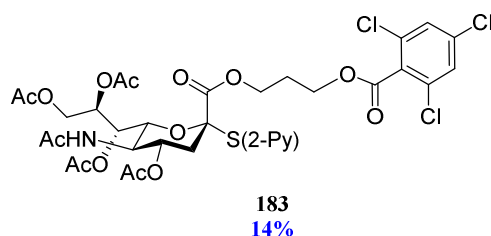


Figure 53 : Produit secondaire isolé lors de la réaction d'estérification selon les conditions de Yamaguchi

L'utilisation du diphenylphosphorylazide (*conditions (c)*, Schéma 95) ayant fourni les meilleurs résultats, il a été employé pour l'estérification du précurseur **112** avec cette fois le 1,4-butanediol **173** (Schéma 96). C'est également avec un bon rendement que l'ester **184** a été isolé (70%).

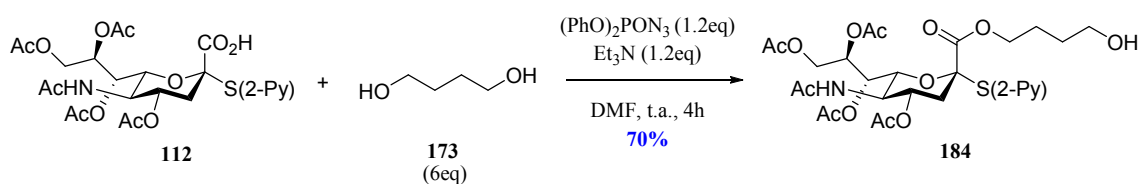


Schéma 96 : Réaction d'estérification utilisant DPPA

Les oxydations des alcools primaires des composés **182** et **184** ont été réalisées par le périodine de Dess Martin (DMP) en présence de NaHCO₃ dans le DCM (Schéma 97).

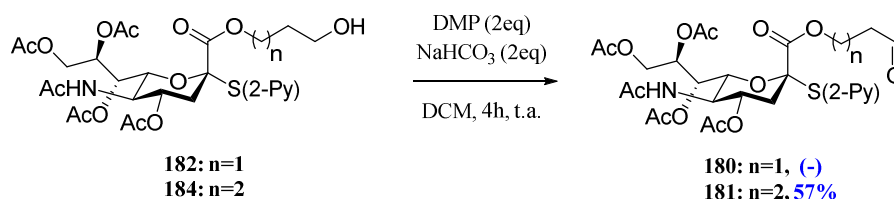


Schéma 97 : Oxydations par le réactif de Dess-Martin

Les analyses réalisées sur les bruts réactionnels ont confirmé la formation de la fonction aldéhyde pour chacun des deux composés. L'aldéhyde **181** a été isolé avec un rendement de 57% mais son homologue **180** n'a pas été récupéré en fin de purification sans doute dû à son instabilité sur silice. Une autre méthode d'oxydation douce ne nécessitant pas de purification a donc été envisagée. Celle-ci utilise simultanément deux oxydants, le TEMPO, introduit en quantité catalytique et l'hypochlorite de sodium (Schéma 98). La réaction qui a été menée à température ambiante dans le DCM nécessite également la présence de bromure de potassium.¹⁸⁷

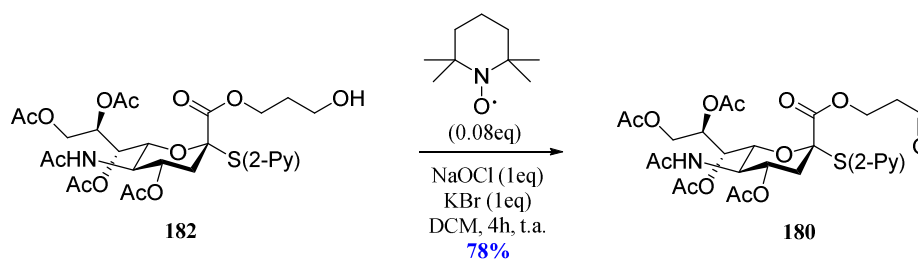


Schéma 98 : Oxydation par le TEMPO

Une fois le produit de départ entièrement consommé, les différents réactifs sont facilement éliminés par un lavage aqueux et l'aldéhyde **180** a été isolé avec un rendement de 78% sans nécessiter d'autre purification.

Les composés **180** et **181** ont finalement été engagés dans la réaction de réduction en présence de 3 équivalents de SmI_2 dans le THF (Schéma 99).

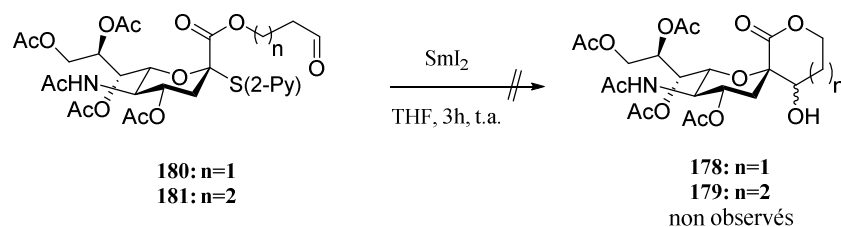


Schéma 99 : Réactions de samariation réductrice

¹⁸⁷ P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *Org. Synth.* **1990**, 69, 212

Une fois encore les produits **178** et **179** escomptés n'ont pas été obtenus. Il semble que l'utilisation du groupement 2-mercaptopyridyle anomère n'ait pas permis d'orienter la chimiosélectivité de la réaction. En effet, les produits majoritairement présents dans le milieu en fin de réaction semblent être une nouvelle fois les alcools **182** et **184** accompagnés des dérivés de couplage pinacolique. La présence de ces espèces indique que le samarium divalent réduit préférentiellement la fonction aldéhyde au détriment du groupement 2-thiopyridyle.

Contrairement aux esters dont il a été question précédemment et dont la réactivité est supposée trop faible pour induire la cyclisation, les aldéhydes ont présenté une réactivité trop importante. En effet, leur réduction par le diiodure de samarium a toujours été favorisée au dépend de celle du groupement anomère.

D.1. Piège anionique de type cétone

Au vu des résultats obtenus avec les pièges esters et aldéhydes il nous a semblé judicieux d'utiliser des dérivés carbonylés de type cétone. L'étude a été menée en parallèle à partir de composés porteurs d'un groupement anomère acétate et 2-thiopyridyle.

D.1.1. Premier essais de couplage au départ des précurseurs acétate et 2-thiopyridyle

Les réactions d'estérification ont donc été réalisées à la fois à partir du précurseur **82** et **112** avec les cétoalcools **185**, **186** et **187** (Schéma 100 et Schéma 101).

Dans le cas du précurseur **82**, le diphenylphosphorylazide a dans un premier temps été utilisé pour la formation des esters **188**, **189** et **190** mais dans chaque cas c'est l'azoture d'acyle **165** qui a été formé préférentiellement avec des rendements allant jusqu'à 80%. L'utilisation du réactif de Yamaguchi a alors été envisagée et les esters attendus **188-190** ont été obtenus avec des rendements d'environ 60%.

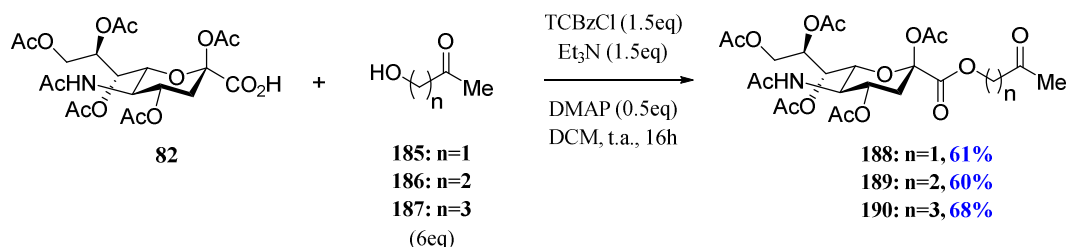


Schéma 100 : Estérifications selon les conditions de Yamaguchi

Ces mêmes réactions ont également été réalisées à partir du précurseur **112** et des seuls alcools **186** et **187**.

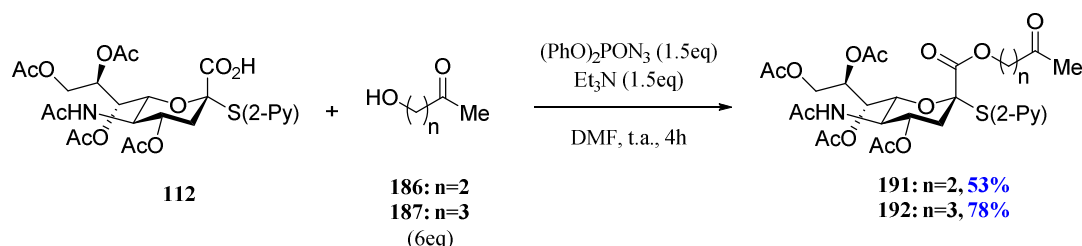


Schéma 101 : Estérifications utilisant le diphénylphosphorylazide

Selon cette méthode, les cétoesters **191** et **192** ont été obtenus avec de bons rendements. Ainsi dans le cas du précurseur **112**, l'azoture d'acyle intermédiaire formé est suffisamment réactif pour permettre à la réaction de couplage d'avoir lieu ce qui n'avait pas été le cas avec le précurseur **82**.

Les réactions de samariation réductrice ont dans un premier temps été réalisées sur les cétoesters **191** et **192** à température ambiante, en utilisant 3 équivalents d'une solution de diiodure de samarium fraîchement préparée, de concentration 0.1M dans le THF (Schéma 102). Les différents résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 12.

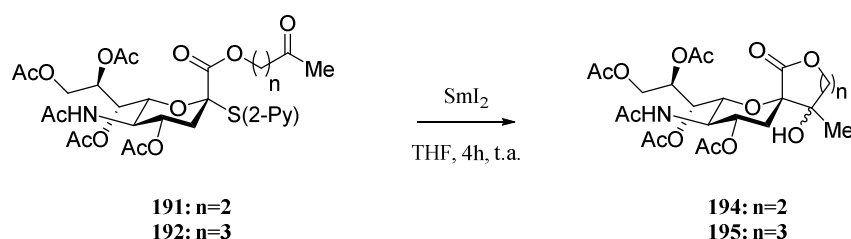


Schéma 102 : Réactions de samariation réductrice

Entrée	Composé de départ	Produits	Rendements
1	191	 194	90%
2	192	 195	-

Tableau 12 : Résultats de samariation réductrice

Lorsque la réaction a été réalisée à partir du dérivé thioglycosylé **191** (entrée 1, Tableau 12), la lactone à 6 chaînons **194** a été obtenue avec un excellent rendement de 90%. Celle-ci a été isolée sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport de 1:1, qui ont été partiellement séparés sur colonne de silice. Grâce à l'analyse RMN ^1H et plus précisément par détermination des valeurs des constantes de couplage, il a été montré que les produits de cyclisation **194** adoptaient une conformation chaise $^5\text{C}^2$ standard : $J_{\text{H3ax-H4}}$, $J_{\text{H4-H5}}$ et $J_{\text{H5-H6}}$ sont respectivement de 10.7, 10.0 et 10.0Hz pour le premier isomère **194R** et de 11.4, 10.8 et 10.8Hz pour le second **194S**. L'orientation équatoriale de la nouvelle liaison anomère C-C a été déterminée pour chacun des isomères par mesure de la constante de couplage hétéronucléaire $J_{\text{C1-H3ax}}$ en réalisant une analyse spectroscopique 2D de type J-HMBC.

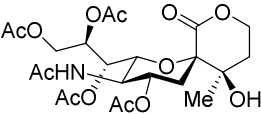
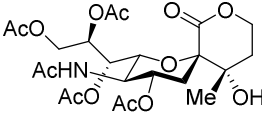
Produits		
	194R	194S
$J_{\text{C1-H3ax}}$ (Hz)	9.5	10.5
configuration	α	α

Tableau 13 : Mesure de la constante de couplage hétéronucléaire par J-HMBC et détermination de la configuration

La confirmation de la stéréochimie α du centre anomère a également été vérifiée sur le produit **194S** par une étude de diffraction aux rayons X (Figure 54). La comparaison relative de la configuration du centre anomère avec celle des autres centres présents sur le sucre a permis d'établir sans ambiguïté la stéréochimie α et le fait qu'il s'agisse du stéréoisomère S.

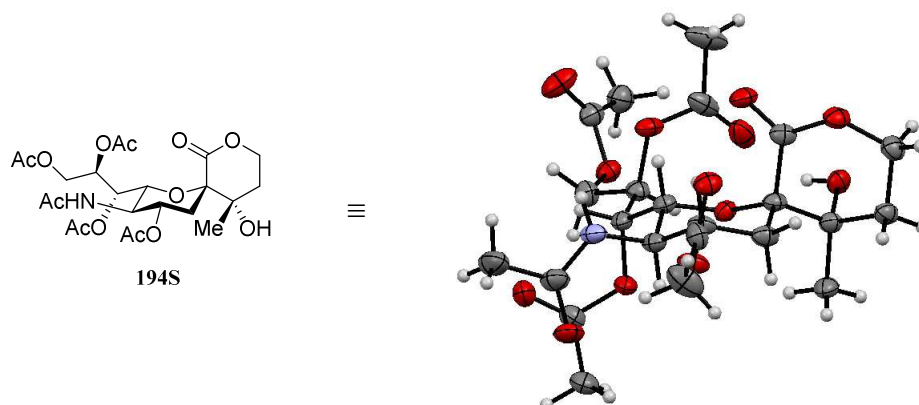


Figure 54 : Structure cristallographique du stéréoisomère **194S**

Malheureusement, la réaction de cyclisation appliquée au dérivé **192** (entrée 2, Tableau 12), n'a pas permis d'obtenir la lactone **195** à 7 chaînons. Cette réaction a conduit à un mélange complexe de produits non identifiés dans lequel la lactone n'a pas été observée.

Les mêmes conditions de samariation réductrice ont ensuite été appliquées aux cétoesters **188**, **189** et **190** (Schéma 103). Le Tableau 14 rapporte les différents résultats obtenus.

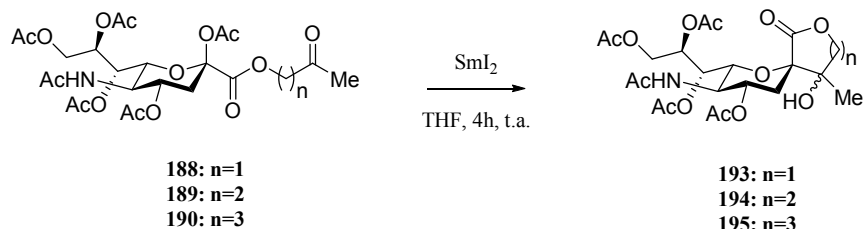


Schéma 103 : Réactions de samariation réductrice

Entrée	Composé de départ	Produits	Rendements
1	188	 193	-
2	189	 194	75%
3	190	 195	-

Tableau 14 : Résultats de samariation réductrice

Bien que la réduction de l'acétate anomère soit plus lente que celle d'un groupement 2-thiopyridyle, le composé **189** a également mené à la spirolactone **194** lorsqu'il a été soumis à l'action du diiodure de samarium (entrée 2, Tableau 14). Un mélange des deux stéréoisomères dans un rapport de 1:1 a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 75%.

La réduction des composés **188** et **190**, réalisée dans les mêmes conditions ne nous a malheureusement pas permis d'obtenir les lactones **193** et **195** de structures respectives à 5 et 6 chaînons (entrées 1 et 3, Tableau 14). Pour chacun de ces composés c'est un mélange complexe de produits non identifiés qui a été obtenu par ces réactions.

Il semble ainsi que cette réaction de cyclisation promue par le samarium divalent soit sélective de la formation de δ -spirolactones. Cette réaction a ensuite été étendue à la synthèse d'autres lactones de même taille. Les dérivés porteurs d'un groupement anomère de type acétate ayant fourni de bons résultats, ils ont été choisis pour réaliser ces autres réactions, cela dans le souci de faciliter la préparation des précurseurs.

D.1.2. Application à d'autres cétones

Dans le but de diversifier les pièges électrophiles cétones dans les réactions de cyclisation, la première étape a consisté à préparer différents cétoalcools qui ont par la suite été engagés dans les réactions d'estérification.

Une voie réactionnelle commune a été envisagée pour l'obtention de chacun de ces dérivés, avec comme même précurseur l'aldéhyde **197**. Celui-ci a été obtenu en réalisant la monoprotection du diol **172** par le TBSCl en présence de NaH, suivie de l'oxydation de l'alcool primaire par le PCC dans le DCM en présence de tamis moléculaire 4Å (Schéma 104).

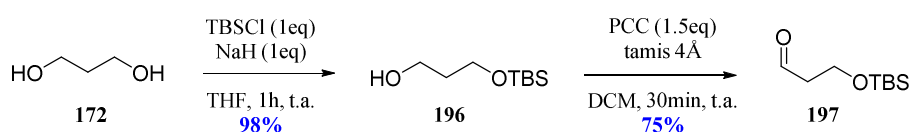
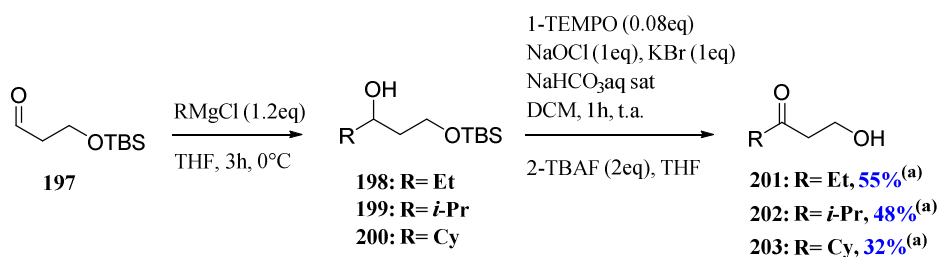


Schéma 104 : Monoprotection du 1,3-propanediol et oxydation en aldéhyde

Différents réactifs de Grignard ont ensuite été engagés dans des réactions d'addition sur l'aldéhyde **197**. Les alcools secondaires obtenus ont ensuite été oxydés par le système TEMPO, NaOCl_{aq} et le groupement hydroxyle a finalement été déprotégé par l'action du TBAF dans le THF (Schéma 105).



^(a)rendements sur 3 étapes

Schéma 105 : Synthèse des cétoalcools

Les cétoalcools **201**, **202** et **203** ont par cette séquence réactionnelle été obtenus avec des rendements acceptables de 32% à 55% sur les 3 étapes.

Ces cétoalcools ont alors été engagés dans des réactions d'estérification selon les conditions de Yamaguchi avec le précurseur **82**. Les cétoesters **204**, **205** et **206** ont ainsi été isolés avec de bons rendements de 50% à 77% (Schéma 106).

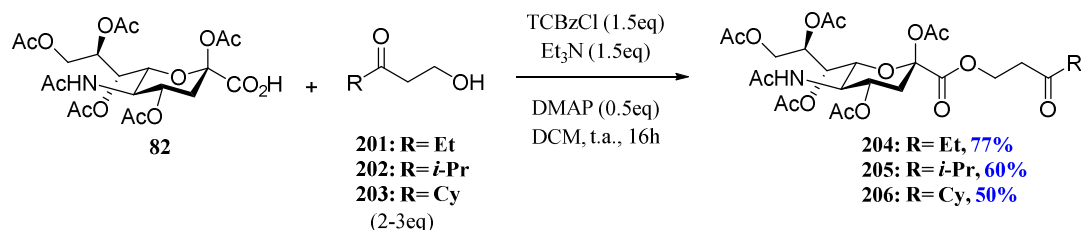


Schéma 106 : Estérifications selon les conditions de Yamaguchi

Ces trois cétones ont finalement été soumises à l'action du diiodure de samarium dans des conditions identiques à celles décrites lors des précédents couplages (Schéma 107).

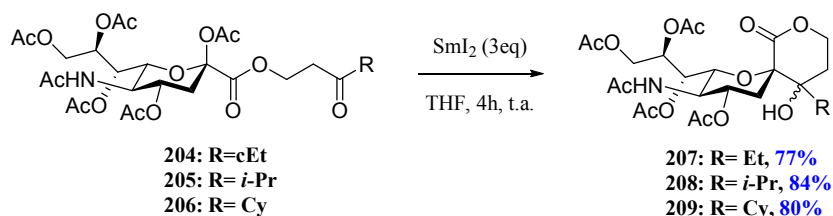


Schéma 107 : Réactions de samariation réductrice

Les lactones **207**, **208** et **209** ont été obtenues avec de très bons rendements allant de 77% à 84% et à chaque fois sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans le rapport 1:1. Pour chacune de ces lactones, la séparation de ces deux isomères s'est avérée très difficile. De ce fait, la stéréochimie de la liaison C-C anomère n'a pas pu être systématiquement confirmée, mais par analogie avec les sialylspirolactones **194** précédemment obtenues, nous considérons que cette configuration est également de stéréochimie α et que ce sont les deux stéréoisomères résultant de l'attaque sur l'une ou l'autre face de la cétone qui ont été formés.

L'utilisation de cétones nous a permis d'obtenir de très bons résultats pour la formation de C-sialylspirolactones de configuration α , à partir des groupements réductibles acétate et 2-thiopyridyle. Il semble donc que la réduction de ces différents précurseurs mène à un intermédiaire commun. L'attaque de l'énolate sur les deux faces du dérivé carbonyle se fait sans aucun contrôle de la sélectivité ce qui explique l'obtention de deux diastéréoisomères dans le rapport 1:1. Seules des lactones à 6 chaînons ont pu être préparées avec succès. L'échec concernant la formation de lactones à 5 ou 7 chaînons peut être expliqué par l'existence d'importantes contraintes stériques défavorables à la cyclisation à partir de l'énolate intermédiaire.

E. Conclusion et perspectives

Afin d'obtenir des dérivés spirolactoniques de l'acide sialique, différentes approches de cyclisation intramoléculaire induites par l'utilisation de diiodure de samarium ont été envisagées (Schéma 108).

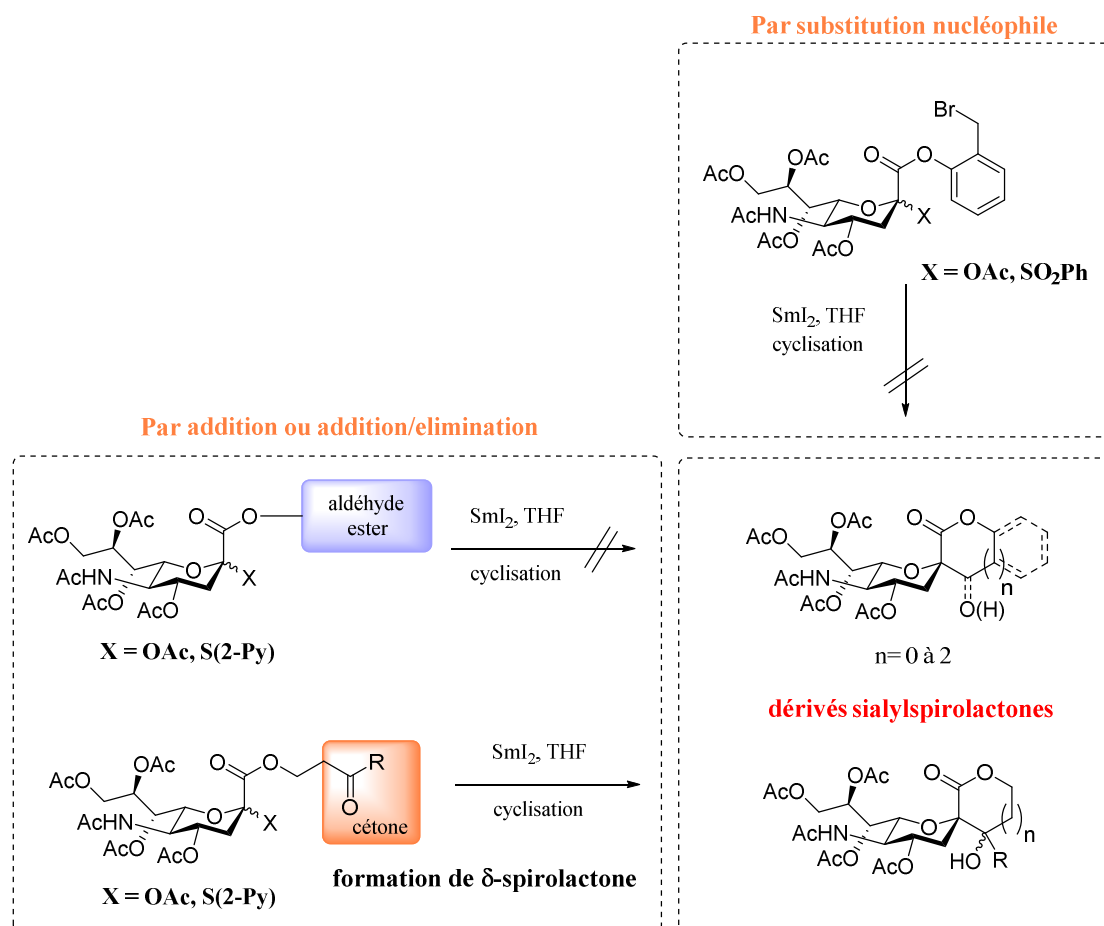


Schéma 108 : Résumé des travaux de cyclisation intramoléculaire

En se basant sur les travaux réalisés par l'équipe de Procter, cette cyclisation avait dans un premier temps été imaginée entre un énolate de samarium et une position bromo benzylique. Malheureusement, de nombreuses difficultés ont été rencontrées, dues à l'instabilité des différents composés et le seul essai de cyclisation que nous avons pu réaliser à partir d'un précurseur sialylé phénylsulfone anomère, n'a pas mené au produit souhaité.

Des réactions de cyclisation entre un énolate de samarium et divers dérivés carbonylés ou carboxylés ont également été réalisées. Les esters sans doute trop peu réactifs n'ont pas mené aux produits cyclisés. L'utilisation d'une fonction aldéhyde s'est également révélée infructueuse, celle-ci étant préférentiellement réduite par le diiodure de samarium au détriment du groupement en position anomère, quel qu'il soit.

Nos efforts ont néanmoins été récompensés lorsque la cyclisation a été envisagée sur une fonction cétone. La réduction de dérivés acétate ou 2-thiopyridyle en position anomère de dérivés de Neu5Ac a mené à l'obtention de δ -spirolactones avec de très bons rendements et une configuration α du centre anomère. Le nouveau centre exocyclique formé n'a quant à lui été aucunement contrôlé, l'attaque du nucléophile n'étant favorisée sur aucune des faces de la cétone.

A l'heure actuelle, cette étude n'a été réalisée que sur des cétones « simples », c'est-à-dire qui ne possèdent aucun groupement fonctionnel. Un de nos objectifs serait d'utiliser des cétones plus complexes, équipées par exemple d'un groupement allylique ou propargylique potentiellement fonctionnalisables. Il serait également possible d'insérer les dérivés C-sialylspirolactones dans des structures plus complexes. L'évaluation de l'activité thérapeutique des sialylspirolactones préparées pour le virus *Influenza* est également envisagée au laboratoire mais cela nécessite préalablement la mise au point d'une méthode de déprotection des groupements hydroxyle qui n'entraînerait pas l'ouverture de la lactone. Afin de simplifier l'interprétation des résultats de cyclisation et pour s'affranchir du mélange de deux stéréoisomères difficilement séparables, une réaction de déshydratation est elle aussi envisagée.

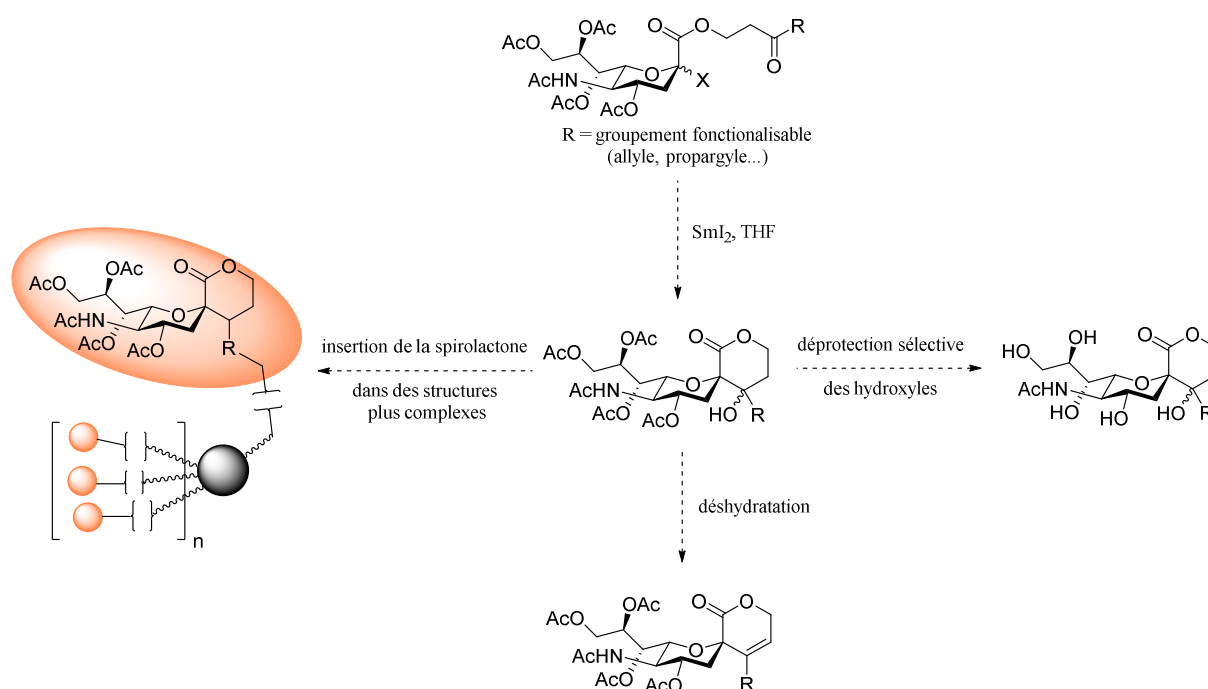


Schéma 109 : Résumé des objectifs

Chapitre IV :

Synthèse sélective de β -*C*-sialosides

Chapitre IV : Synthèse sélective de β -C-sialosides

A. Introduction

A.1. Les sialyltransférases

Dans le premier chapitre, l'importance de l'acide sialique Neu5Ac au sein des organismes vivants a été présentée. Un des aspects mis en avant concerne le rôle essentiel de ce sucre dans certains processus de reconnaissance, expliqué notamment par sa place terminale stratégique sur les chaînes oligosaccharidiques de surface des cellules. Les sialyltransférases (ST) sont les enzymes qui catalysent le transfert des résidus acides sialiques sur ces chaînes oligosaccharidiques et plus particulièrement sur les unités de galactose (Gal), *N*-acétylgalactosamine (GalNAc) et Neu5Ac.¹⁸⁸ Elles utilisent communément comme substrat le sucre nucléotide cytidylmonophosphate de l'acide sialique (CMP-Neu5Ac). Les ST peuvent être classées selon le type de liaison glycosidique qu'elles permettent de former. Il est donc possible d'identifier des α -(2,3), α -(2,6), α -(2,8) ou encore des α -(2,9) sialyltransférases (Schéma 110).

¹⁸⁸ (a) M. Audry, C. Jeanneau, A. Imbert, A. Harduin-Lepers, P. Delannoy, C. Breton, *Glycobiology* **2011**, 21, 716 (b) R. M. Mizanur, N. L. Pohl, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, 80, 757 (c) Y. Li, X. Chen, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, 94, 887

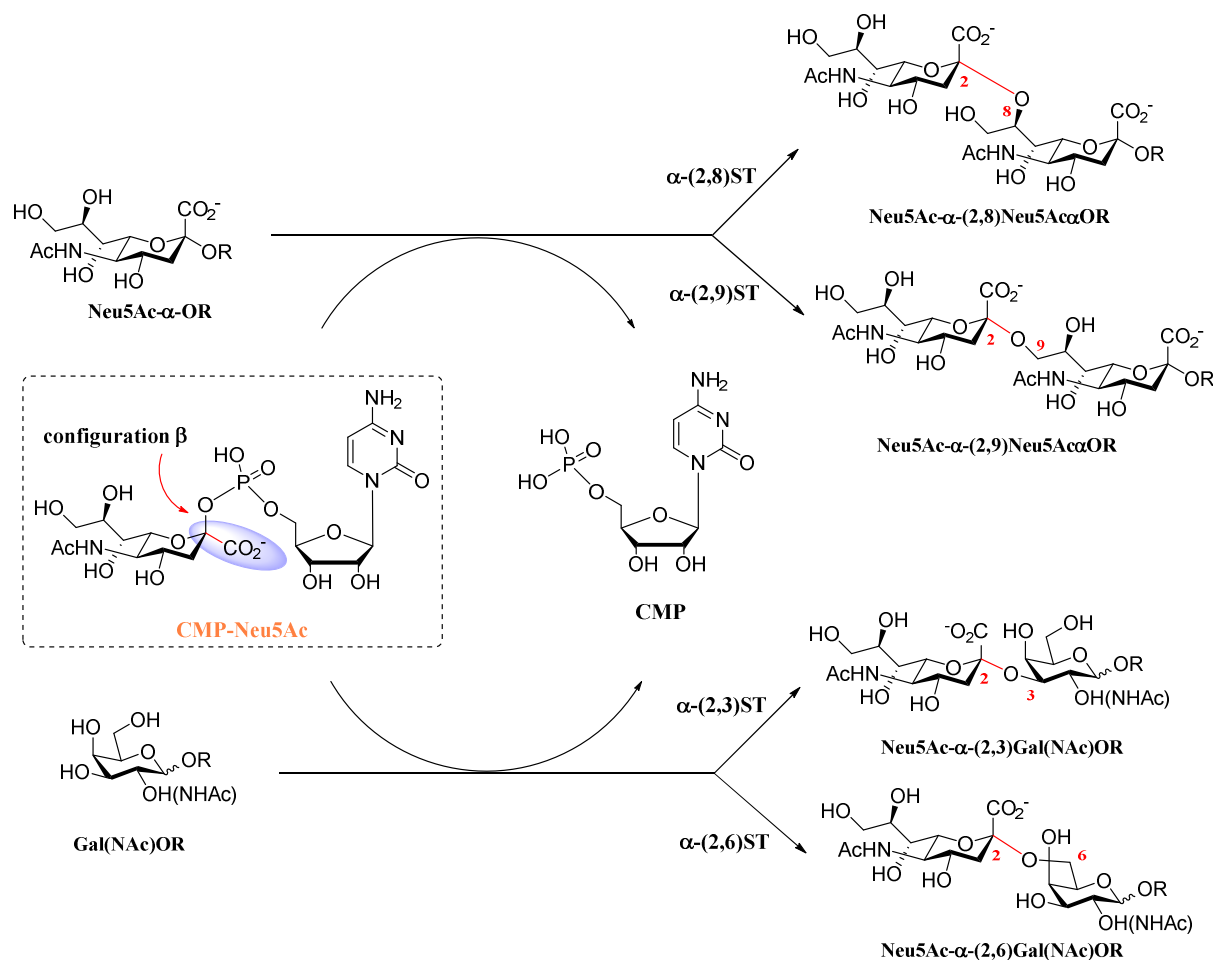


Schéma 110 : Différentes catégories de sialyltransférases

Dans les glycoconjugués naturels, l'acide sialique existe exclusivement sous la configuration α , excepté pour les sucres nucléotides CMP-Neu5Ac, seuls dérivés de ce sucre de stéréochimie β .

Comme il a été montré dans le chapitre I, le rôle biologique des acides sialiques est essentiel et leur implication dans la propagation de certaines maladies est aujourd'hui bien connue. A la fin des années 90, des études ont montré qu'une activité anormalement élevée des ST et donc la surexpression de sialylglycoconjugués pouvait être rencontrée dans de nombreux cancers tels que le cancer colorectal, le cancer du sein ou encore dans le cas des leucémies.¹⁸⁹ Il a également été établi une corrélation entre la surexpression des acides sialiques et le

¹⁸⁹ (a) F. D. Olio, N. Malagolini, G. di Stefano, F. Minni, D. Marrano, F. Serafini-Cessi, *Int. J. Cancer* **1989**, *44*, 434 (b) J. Burchell, R. Poulson, A. Hanby, C. Whitehouse, L. Cooper, H. Clausen, D. Miles, J. Taylor-Papadimitriou, *Glycobiology* **1999**, *9*, 1307 (c) A. Hardiun-Lepers, M. A. Krzewinski-Recchi, M. Hebbar, B. Samyn-Petit, V. Vallejo-Ruiz, S. Julien, J. P. Peyrat, P. Delannoy, *Recent Res. Dev. Cancer* **2001**, *3*, 111 (d) M ; Fukuda, *Glycobiology* **1991**, *1*, 347 (e) N.-W. Lo, J. W. Dennis, J. T. Y. Lau, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *264*, 619

développement de métastases pour certaines tumeurs.^{190,191} De plus, les acides sialiques jouent un rôle important au sein de certaines bactéries. En effet, en mimant les sialylglycoconjugués d'un organisme hôte ils empêchent leur reconnaissance et leur élimination par le système immunitaire de l'organisme.¹⁹² L'importance de l'acide sialique dans le développement de toutes ces maladies est telle, que les enzymes impliquées dans sa synthèse, son activation ou encore son transfert sur les systèmes oligosaccharidiques sont devenues depuis maintenant plusieurs années, des cibles thérapeutiques privilégiées.

Ainsi, la synthèse de dérivés modifiés de CMP-Neu5Ac, substrat naturel des ST, en tant qu'inhibiteurs potentiels de ces enzymes, a déjà fait l'objet de nombreux travaux.¹⁹³ Quelques exemples sont détaillés dans le Schéma 111. Des études préliminaires ont montré que la présence du nucléotide était indispensable pour assurer la reconnaissance entre les ST et les analogues de CMP-Neu5Ac.¹⁹⁴ Toutefois, des variations structurales sur le groupe phosphate ou sur les positions 4-, 5-, ou 9- de l'acide sialique semblent être tolérées (Schéma 111).¹⁹⁵ Plusieurs auteurs ont synthétisé des analogues de CMP-Neu5Ac sur lesquels la nature du lien nucléotide-sucres a été modifiée. Schmidt a notamment travaillé à la synthèse d'analogues α et β dans lesquels l'oxygène anomère a été remplacé par l'atome de phosphore du groupe CMP.¹⁹⁶ Comme il pouvait être attendu, le potentiel d'inhibition présenté par le dérivé β est supérieur à celui de l'analogue α . Halcomb a quant à lui remplacé ce même oxygène par un atome de soufre.¹⁹⁷ D'autres molécules ne présentant aucun groupement phosphate entre le sucre et le motif cytidine ont également été imaginées.¹⁹⁸ Des modifications structurales portant sur la partie sucre de CMP-Neu5Ac ont aussi été réalisées. Le groupe de Schmidt a dans ce domaine proposé de substituer l'acide sialique par des dérivés d'acide quinique.¹⁹⁹ Le mécanisme de transfert du motif acide sialique des CMP-Neu5Ac sur un sucre accepteur implique un intermédiaire oxacarbenium lors de l'état de transition.²⁰⁰ Indépendamment, Schmidt et Horenstein ont synthétisé des structures analogues de cet intermédiaire

¹⁹⁰ L. Daniel, J. Trouillas, W. Renaud, P. Chevallier, J. Gouvernet, G. Rougon, D. Figarella-Branger, *Cancer Res.* **2000**, 60, 80

¹⁹¹ (a) J. W. Dennis, M. Granovsky, C. Warren, *Bioassays* **1999**, 21, 412 (b) P. Sillanauke, M. Pönniö, I. P. Jääskeläinen, *Eur. J. Clin. Invest.* **1999**, 29, 413

¹⁹² (a) T. Angata, A. Varki, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 439 (b) E. Vimr, L. Lichtensteiger, *Trends Microbiol.* **2002**, 10, 254

¹⁹³ (a) X. Wang, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 32 (b) K. Jung, R. Schworer, R. R. Schmidt, *Trends Glycosci. Glyc.* **2003**, 15, 275

¹⁹⁴ W. D. Klohs, R. J. Bernacki, W. Korytuyk, *Cancer Res.* **1987**, 39, 1231

¹⁹⁵ (a) H. J. Gross, R. Brossmer, *Eur. J. Biochem.* **1988**, 177, 583 (b) H. S. Conradt, A. Bünsch, R. Brossmer, *FEBS Lett.* **1984**, 295 (c) H. J. Bross, R. Brossmer, *Glycoconjugate J.* **1995**, 12, 739

¹⁹⁶ B. Müller, T. J. Martin, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 509

¹⁹⁷ S. B. Cohen, R. L. Halcomb, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6145

¹⁹⁸ I. Kijima-Suda, Y. Miyamoto, S. Toyoshima, M. Itoh, T. Osawa, *Cancer Res.* **1986**, 46, 858

¹⁹⁹ C. Schaub, B. Müller, R. R. Schmidt, *Glycoconjugate Journal* **1998**, 15, 345

²⁰⁰ (a) M. Bruner, B. A. Horenstein, *Biochemistry* **2000**, 39, 2261 (b) B. A. Horenstein, M. Bruner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1357 (c) B. A. Horenstein, M. Bruner, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10371

réactionnel.²⁰¹ Les ST catalysant le transfert de Neu5Ac sur un sucre accepteur spécifiquement reconnu, l'équipe de Ito a donc proposé des bisubstrats, sur lesquels le donneur et l'accepteur (Gal, GalNAc ou Neu5Ac) sont connectés par une liaison covalente.²⁰² Cette association vise à l'obtention d'inhibiteurs sélectifs des ST.

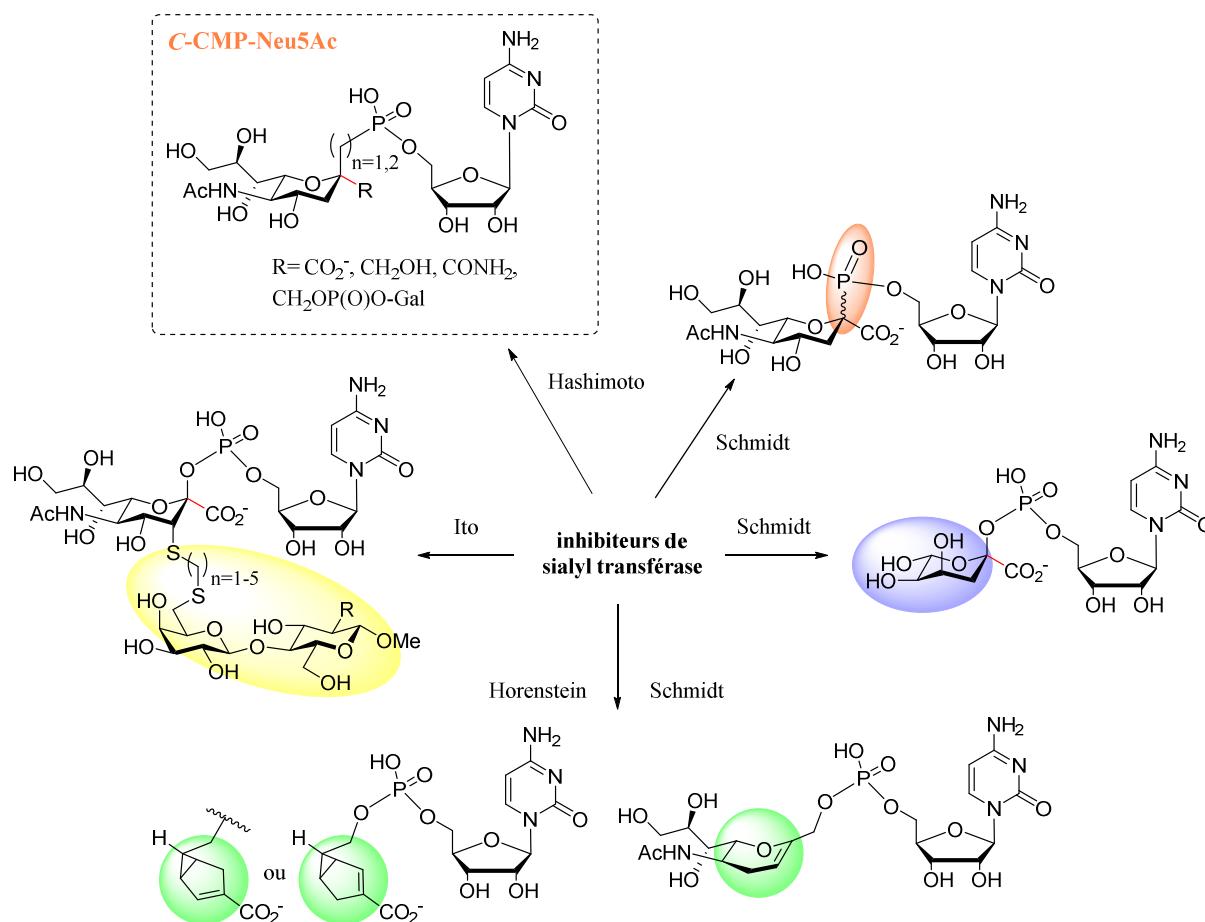


Schéma 111 : Quelques exemples d'analogues des CMP-Neu5Ac

Deux autres exemples particulièrement intéressants sont ceux proposés en 1996 et 2005 par Hashimoto *et al.* qui ont synthétisé des analogues stables de CMP-Neu5Ac en remplaçant l'oxygène anomère du sucre par une chaîne carbonée.²⁰³ Ces analogues présentent un fort potentiel d'inhibition des ST mais celui-ci n'est cependant pas compétitif par rapport à leurs affinités pour le substrat naturel. Dans le but d'obtenir des dérivés stables et compétitifs des CMP-Neu5Ac il serait pourtant intéressant d'approfondir l'étude de ce type d'analogues C-sialylés. D'un point de vue synthétique, la stratégie pour l'obtention de dérivés β de l'acide

²⁰¹ (a) B. Müller, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2893 (b) R. Schwörer, R. R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1632 (c) H. Sun, J. Yang, K. E. Amaral, B. A. Horenstein, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2451

²⁰² H. Hinou, X.-L. Sun, Y. Ito, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5602

²⁰³ (a) M. Imamura, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1996**, 1087 (b) M. Izumi, K. Wada, H. Yuasa, H. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8817

sialique choisie par Hashimoto repose sur la méthode développée en 1991 par Matschulat décrite dans le chapitre I (paragraphe B.2.2).⁴⁹ Pour rappel, celle-ci consiste à traiter un dérivé chloré de l'acide sialique par l'allyltributylétain en présence d'AIBN. Le rendement de cette réaction est excellent (92%), cependant, c'est un mélange d'anomères qui est obtenu dans le rapport de 1/1.8 en faveur tout de même de l'anomère β .

De façon générale, il n'existe à notre connaissance aucune synthèse qui permette d'obtenir des dérivés C-sialylés exclusivement de configuration β . Ainsi, la mise au point d'une telle méthodologie serait assurément très importante. Celle-ci pourrait notamment être appliquée à la synthèse d'analogues stables de CMP-Neu5Ac à fort potentiel.

A.2. Les lactones-1,4 et 1,7 de l'acide sialique

Lors de réactions chimiques impliquant l'acide sialique ou ses dérivés, des motifs spirolactoniques issus de cyclisations intramoléculaires peuvent être formés du fait de la proximité de l'acide carboxylique et des groupements hydroxyles voisins.

Dès 1959, la synthèse d'un dérivé lactonique-1,4 a été rapportée par Kuhn et Brossmer.²⁰⁴ La structure de ce produit a été confirmée plus tard par Robien *et al.* par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C .²⁰⁵ D'autres synthèses de ces dérivés lactoniques-1,4 ont également été rapportées dans les années 60, mais semble-t-il avec peu de détails concernant les structures des différents produits obtenus (nous n'avons pas eu accès à ces journaux).^{206,207} En 1987, le groupe d'Ogura a lui aussi rapporté la synthèse des lactones-1,4 notées **A** et **B** et respectivement mono et bicycliques (Figure 55).^{208,209}

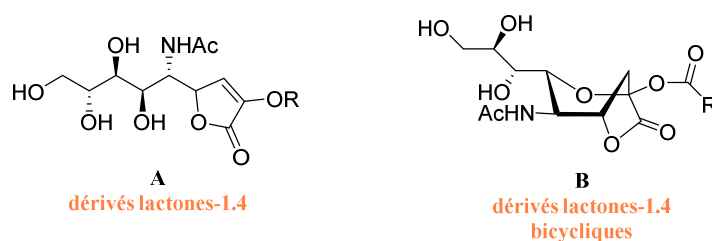


Figure 55 : Structures des lactones-1,4 A et B

²⁰⁴ R. Kuhn, R. Brossmer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 624, 137

²⁰⁵ W. Robien, W. Schmid, E. Zbiral, *Carbohydr. Res.* **1985**, 141, 21

²⁰⁶ V. A. Derevitskaya, V. M. Kalinevich, N. K. Kochetkov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1966**, 169, 1087

²⁰⁷ A. Y. Khorlin, I. M. Privalova, *Khim. Prir. Soedin* **1967**, 3, 191

²⁰⁸ K. Furuhashi, S. Sato, K. Anazawa, M. Goto, H. Takayanagi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3609

²⁰⁹ S. Sato, K. Furuhashi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 4678

La formation du dérivé lactonique-1,7 de l'acide sialique **210** a également été observée par ce même groupe en 1988. Ce composé a été isolé comme sous-produit de la réaction de peracétylation de Neu5Ac par l'anhydride acétique dans la pyridine (Schéma 112).²¹⁰

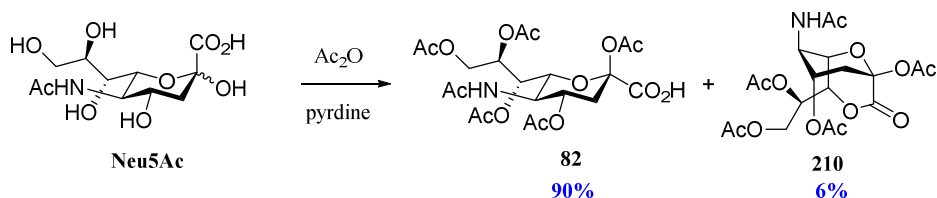


Schéma 112 : Formation de la lactone-1,7 sous-produit de la réaction de peracétylation de l'acide sialique

La lactone **210** a été isolée avec un rendement de 6%. Selon les auteurs le mécanisme de sa formation serait celui présenté dans le Schéma 113. L'anhydride **211** réagirait dans un premier temps avec l'hydroxyle anomérique plus réactif. La réaction d'un second équivalent d'anhydride acétique permettrait l'obtention de l'intermédiaire **212-1**, en équilibre avec la conformation chaise ⁵C₂ **212-2** dans laquelle l'hydroxyle en C7 serait suffisamment proche pour effectuer la cyclisation. Seul le précurseur de configuration β , dans lequel l'acide carboxylique se trouve en position équatoriale peut permettre la formation de ces dérivés lactoniques.

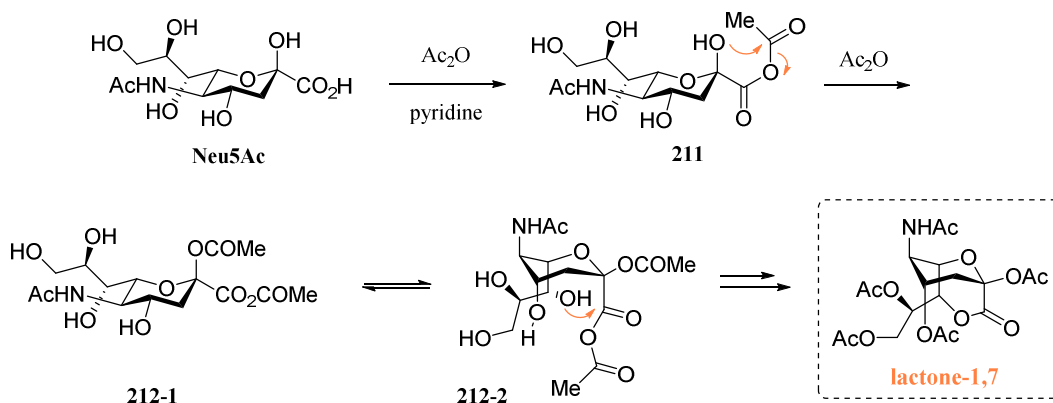


Schéma 113 : Mécanisme proposé pour la formation de la lactone-1,7.

Il faudra cependant attendre 20 ans pour que le groupe d'Allevi et Anastasia s'intéresse à une voie de synthèse visant l'obtention efficace d'une lactone-1,7 de l'acide sialique.²¹¹ Pour ce faire, Neu5Ac a été placé dans un mélange DMF/THF puis mis en réaction avec le chlorure de benzyloxycarbonyle en présence de triéthylamine (Schéma 114).

²¹⁰ N. Sugiyama, K. Sugai, N. Yamada, M. Goto, C. Ban, K. Furuhashi, H. Takayanagi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1147

²¹¹ R. Colombo, M. Anastasia, P. Rota, P. Allevi, *Chem. Commun.* **2008**, 5517

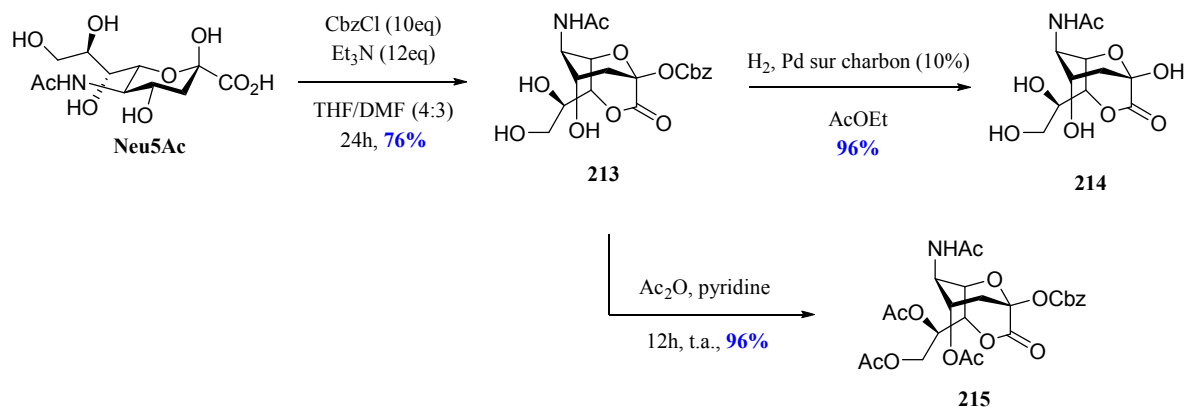


Schéma 114 : Synthèses de lactones-1,7 selon Allevi et Anastasia

Le dérivé lactonique **213** a ainsi été obtenu avec un bon rendement de 76%. Ce composé, présentant une grande stabilité a été engagé dans une réaction d'hydrogénolyse menant au composé **214** ou encore été protégé pour conduire au dérivé acétylé **215**. En 2010, les auteurs ont également appliqué cette synthèse aux dérivés du KDN et de Neu5Gc et les lactones-1,7 correspondantes ont été isolées avec de bons rendements.²¹²

De façon générale, l'élucidation des structures de ces lactones-1,4 et 1,7 a été réalisée au moyen de nombreuses analyses RMN et pour beaucoup grâce à la diffraction rayons-X.

A.3. Objectifs et approche synthétique

Afin d'obtenir sélectivement des β -C-sialosides, nous avons imaginé des couplages de type Reformatsky promus par le diiodure de samarium à partir de dérivés lactoniques-1,7 de l'acide sialique. Sur de telles structures contraintes, la réduction devrait exclusivement conduire à des produits de couplage de stéréochimie β (Schéma 115).

²¹² P. Allevi, P. Rota, R. Scaringi, R. Colombo, M. Anastasia, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5542

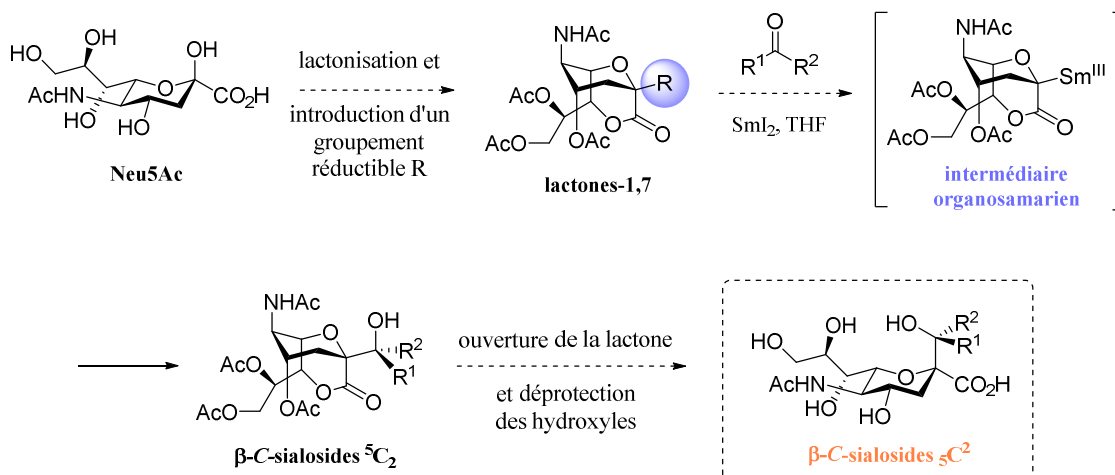


Schéma 115 : Stratégie de synthèse pour l'obtention de β -C-sialosides

Ainsi, la lactone-1,7 résultant de la cyclisation intramoléculaire de Neu5Ac et porteuse d'un groupement anomère réductible peut être engagée dans une réaction de couplage avec une cétone pour conduire au β -C-sialoside de conformation 5C_2 . D'un point de vue mécanistique, ce type de couplage impliquerait le passage par un intermédiaire organosamarien, puisque la formation d'un énolate de samarium sur ces structures figées ne semble pas envisageable.

B. Résultats et discussions

B.1. Réactions de couplage au départ du précurseur acétate

B.1.1. Synthèse du précurseur porteur d'un groupement réductible acétate

Dans un premier temps, nous avons travaillé avec le groupement réductible acétate en position anomère. En nous basant sur les travaux réalisés par les groupes d'Ogura et d'Anastasia,²¹¹ nous avons établi une nouvelle approche synthétique visant à obtenir sélectivement la lactone **210** (Schéma 116).

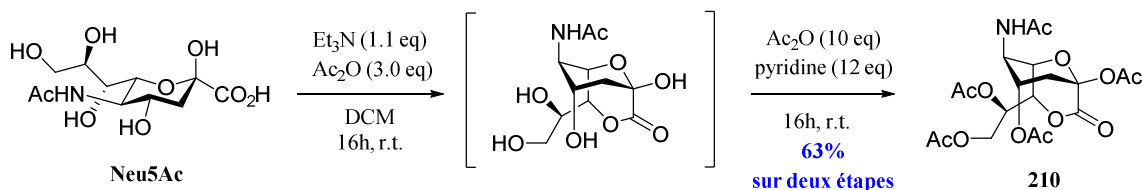


Schéma 116 : Synthèse de la lactone-1,7 210

Dans un premier temps, l'acide sialique a été soumis à l'action de 3 équivalents d'anhydride acétique dans le DCM en présence de triéthylamine. Une fois la totalité du produit de départ consommée, de l'anhydride acétique et de la pyridine ont été ajoutés au milieu réactionnel. Après 16 d'agitation à température ambiante, la lactone peracétylée **210** a été obtenue avec un rendement de 63% sur 2 étapes. La structure de ce composé a été confirmée par une analyse de diffraction des rayons-X (Figure 56).

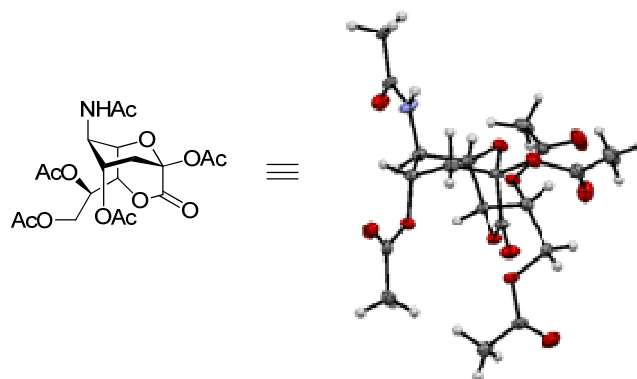


Figure 56 : Rayon X de la molécule 210

Cette synthèse qui a permis l'obtention de la lactone **210** de façon rapide et efficace est à notre connaissance la plus directe jamais décrite. De plus, celle-ci s'est montrée parfaitement reproductible même lorsqu'elle a été conduite sur 3 grammes d'acide sialique.

B.1.2. Première réaction de samariation avec la cyclohexanone

Nous avons engagé la lactone **210** dans une réaction de samariation réductrice en présence de 3 équivalents de diiodure de samarium et de 2 équivalents de cyclohexanone, choisie comme partenaire électrophile (Schéma 117).

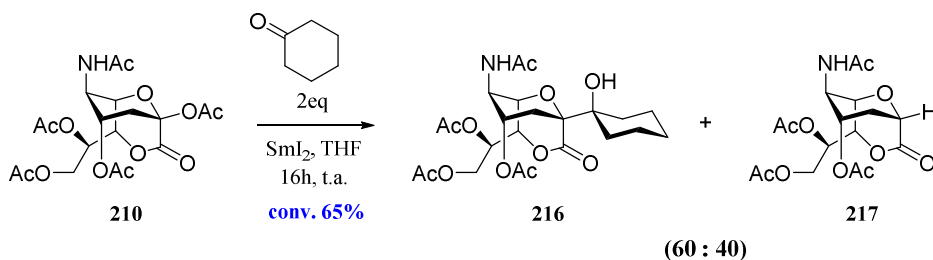


Schéma 117 : Premières réactions de samariation réductrice

Après 16 heures de réaction à température ambiante les premières analyses spectroscopiques RMN ^1H ont révélé la présence de 3 produits dans le milieu, qui n'ont malheureusement pas pu être isolés par chromatographie sur gel de silice. Le premier a été facilement identifié comme étant le produit de départ **210** dont le taux de conversion calculé est de 65%. En se basant sur les analyses de spectroscopie RMN et spectrométrie de masse la présence de deux nouveaux composés a été mise en évidence. Ces derniers correspondent respectivement au produit de couplage **216** et au produit de protonation **217** obtenus dans un rapport de 60:40.

Afin de s'assurer que l'un d'entre eux était bien le produit de réduction **217**, nous avons réalisé sa synthèse. Ainsi, à partir de la lactone **210** il a été possible de former exclusivement le produit de protonation **217** à l'aide de 3 équivalents de SmI_2 en présence d'un large excès de *t*-butanol (Schéma 118).

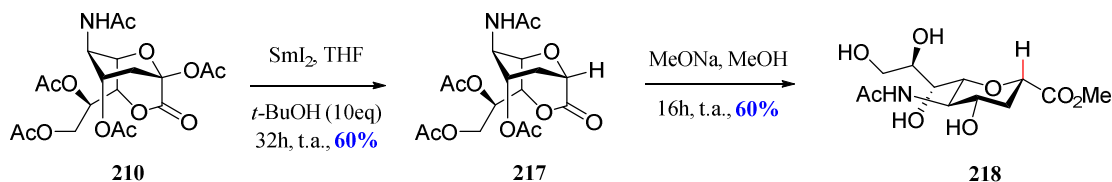
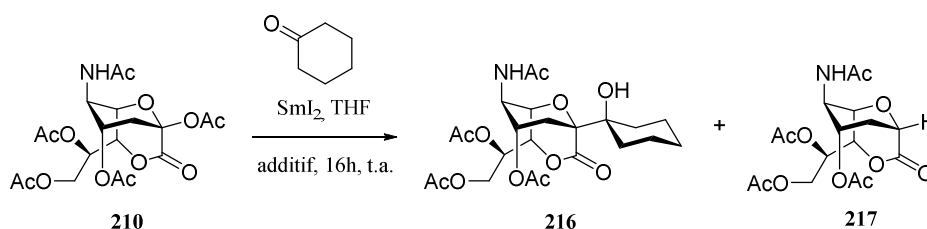


Schéma 118 : Synthèse du produit de protonation et ouverture de la lactone.

La lactone **217** a été isolée avec un rendement de 60% et sa structure a été confirmée par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse. Afin de s'assurer de sa stéréochimie β il nous a fallu déterminer les constantes de couplage correspondant au proton $\text{H}_{3\text{ax}}$ et au proton anomère H_2 . Pour cela, les fonctions hydroxyles ont été déprotégées, car les signaux correspondant aux groupements acétates masquaient partiellement ceux de ces protons. Par l'action du méthanolate de sodium dans le méthanol le composé **218** a été obtenu avec 60% de rendement (Schéma 118). Comme attendu dans de telles conditions la lactone a été ouverte et l'ester méthylique correspondant obtenu. La mesure des constantes de couplage réalisée sur le sucre nu **218** (12.7, 12.0 et 10.9 Hz pour $\text{H}_{3\text{ax}}$ et 12.0 et 2.1 Hz pour H_2) a confirmé que le produit obtenu possédait bien un substituant carboxyméthyle équatorial.

B.1.3. Optimisation des réactions de couplage

Suite à ce premier résultat, nous avons conclu que le produit de couplage **216** avait surement été formé mais malheureusement pas de façon suffisamment efficace. Nous avons alors tenté d'optimiser les conditions réactionnelles comme le montrent les résultats présentés dans le Tableau 15.



Entrée	Equivalent de SmI ₂	Equivalent de cétone	Additif (equivalent)	Conversion ^(a) (%)	Rapport ^(a) 216/217	Rendement ^(b) (%)
1	3.0	2.0	-	65	62/38	-
2	3.0 (+3.0) ^(c)	2.0 (+2.0) ^(c)	-	100	75/25	23
3	3.0 (+3.0) ^(c)	5.0 (+5.0) ^(c)	-	50	80/20	13
4 ^(d)	3.0	2.0	-	62	40/60	-
5	3.0	2.0	HMPA, (12)	55	40/60	14
6	3.0	5.0	HMPA, (12)	20	95/5	9
7 ^(e)	3.0	2.0	HMPA, (12)	100	0/100	-
8	3.0	2.0	1% NiI ₂	55	75/25	-
9	3.0 (+3.0) ^(c)	2.0 (+2.0) ^(c)	1% NiI ₂	60	70/30	-
10	3.0	5.0	1% NiI ₂	30	25/75	-
11	3.0	2.0	<i>t</i> -BuOH, (2.0)	50	50/50	-
12	3.0	2.0	<i>t</i> -BuOH, (5.0)	50	40/60	-

13	3.0	5.0	<i>t</i> -BuOH, (2.0)	35	60/40	-
14	3.0 (+3.0) ^(c)	2.0 (+2.0) ^(c)	<i>t</i> -BuOH, (2.0)	90	50/50	20

^(a)Déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^(b)Rendement calculé à partir de la RMN du mélange **216/217**. ^(c)Equivalents ajoutés après une 16h de réaction. ^(d)Ajout de 1mL d'acétonitrile. ^(e)Réactions effectuées selon les conditions de Grignard : ajout de (3eq) de SmI₂ sur le substrat **210**. Après 10 minutes, ajout de cétone (2.0eq).

Tableau 15 : résumé des différents essais de samariation réductrice en présence de cyclohexanone

Dans le premier essai que nous avons réalisé (*entrée 1*, Tableau 15) le produit de départ n'avait pas été totalement consommé. Cette même réaction a donc été réitérée mais cette fois après 16h d'agitation 3 équivalents de samarium ainsi que deux équivalents de cétone ont été introduits dans le milieu (*entrée 2*, Tableau 15). Dans ces conditions la lactone **210** a été entièrement consommée et les produits de couplage **216** et de protonation **217** ont été obtenus dans un rapport de 75/25. Malheureusement, même si la totalité de la lactone a été convertie, le rendement en produit **216** isolé reste très faible (23%).

Par la suite, l'utilisation d'une plus grande quantité d'électrophile (i.e. 5 équivalents, *entrée 3*, Tableau 15) n'a pas conduit à de meilleurs résultats. En effet, seuls 50% de la lactone **210** ont été consommés et un faible rendement de 13% a été obtenu. Lorsque ces essais de samariation réductrice ont été réalisés, nous avons constaté que la lactone **210** n'était pas totalement soluble dans le THF. Pour résoudre ce problème la réaction a été menée en présence d'acétonitrile (*entrée 4*, Tableau 15), permettant alors de solubiliser parfaitement le produit de départ. Néanmoins, aucun effet significatif sur le résultat n'a été constaté.

Au vu de ces premiers résultats, il semblerait donc qu'il existe une compétition entre la réduction de l'acétate anomère de la lactone **210** et la cétone électrophile. Cette hypothèse est appuyée par le fait que l'augmentation du nombre d'équivalent de cétone semble avoir un effet défavorable sur le taux de conversion. D'autre part, la formation du produit de protonation **217** pourrait conforter cette idée. En effet, lorsque l'organosamarium intermédiaire est formé et que l'électrophile a déjà été réduit par le samarium, celui-ci ne peut plus réagir et conduit alors au produit de protonation lors du traitement du milieu réactionnel.

Par conséquent, nous nous sommes par la suite intéressés à l'utilisation de HMPA. Cet additif capable d'augmenter le pouvoir réducteur du samarium pourrait permettre d'accélérer la vitesse de réduction de l'acétate au dépend de la cétone. Malheureusement en présence de 12 équivalents de HMPA (*entrée 5*, Tableau 15), le taux de conversion de la lactone **210** n'a été que de 55% et le rendement en produit de couplage **216** de 14%. La conversion du produit de départ est encore plus faible lorsque la quantité de cétone a été augmentée à 5 équivalents (*entrée 6*, Tableau 15). A l'inverse de ce que nous espérions, il semble que l'ajout de HMPA favorise la réduction de la cétone au détriment de celle de la fonction acétate.

Ces observations viennent confirmer notre précédente hypothèse concernant l'existence d'une compétition lors de la réduction. Afin de palier ce problème, nous avons réalisé cette même réaction dans les conditions de Grignard (*entrée* 7, Tableau 15). Celles-ci impliquent l'introduction de la cétone dans le milieu réactionnel après la solution de diiodure de samarium. Pourtant, même si le taux de conversion de la lactone **210** a été total, le produit de protonation **217** a été exclusivement observé. Il semble donc que l'intermédiaire organosamarien soit rapidement protoné avant même l'ajout de la cétone, possiblement en piégeant un proton du THF.

Le diiodure de nickel a également été utilisé comme additif. Celui-ci n'a malheureusement pas permis d'augmenter de façon significative le taux de conversion de la lactone **210** et cela quel que soit le nombre d'équivalent de réducteur ou de cétone introduit dans le milieu (*entrées* 8 et 9, Tableau 15). Une fois de plus, l'ajout de 5 équivalents d'électrophile (*entrée* 10, Tableau 15) a défavorisé la réduction de la lactone **210** dont le taux de conversion n'a été que de 30%.

Finalement, l'utilisation de *t*-BuOH a elle aussi été envisagée dans ces réactions de samariation. Même si cet additif est connu pour être un bon donneur de proton il possède également la propriété d'augmenter le pouvoir réducteur du samarium divalent. Toutefois, aucun effet favorable n'a été observé (*entrées* 11, 12, 13 et 14, Tableau 15).

B.1.4. Optimisation des réactions de couplage avec la cyclobutanone

Les résultats avec la cyclohexanone n'ayant pas été suffisamment satisfaisants, nous avons alors réitéré ces réactions en employant comme électrophile la cyclobutanone (Schéma 119). En effet, il a été constaté au laboratoire que cette cétone présentait une excellente réactivité dans les réactions de samariation réductrice et les produits de couplage correspondants ont souvent été isolés avec de meilleurs rendements que ceux obtenus avec la cyclohexanone (Tableau 16).

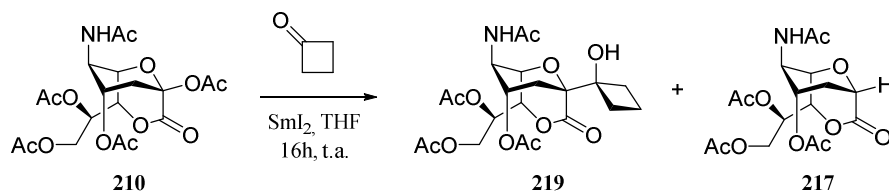


Schéma 119 : Réaction de samariation réductrice avec la cyclobutanone

Entrée	Equivalent de SmI_2	Equivalent de cétone	Equivalent de HMPA	Conversion ^(a) (%)	Rapport ^(a) 219/217	Rendement ^(b) (%)
1	3.0	2.0	-	60	80/20	40
2	6.0	2.0	-	95	85/15	30
3	3.0	1.0	-	55	75/25	42
4	6.0	1.0	-	100	70/30	46
5	3.0 (+3.0) ^(c)	1.0 (+1.0) ^(c)	-	100	70/30	36
6 ^(d)	3.0	2.0	12	100	0/100	-

^(a)Déterminé(e) par RMN ^1H du brut réactionnel. ^(b)Rendement calculé à partir de la RMN du mélange **219/217**.

^(c)Equivalents ajoutés après une 16h de réaction. ^(d)Réactions effectuées selon les conditions de Grignard

Tableau 16 : Résumé des différentes réactions de samariation réductrice utilisant la cyclobutanone

On remarque rapidement que l'emploi de la cyclobutanone comme partenaire électrophile semble conduire à de meilleurs résultats que la cyclohexanone. Lorsque la réaction a été menée avec 2 équivalents de cétone et 3 équivalents de samarium (II) (*entrée 1*, Tableau 16), un taux de conversion de 60% de la lactone **210** et un rendement de 40% en produit de couplage **219** ont été observés. L'ajout de 6 équivalents de SmI_2 a permis une conversion totale de la lactone de départ, mais un rendement légèrement inférieur de 30% a été obtenu (*entrée 2*, Tableau 16). Afin de limiter le phénomène de réduction compétitive entre la cétone et le groupement acétate anomère, la quantité d'électrophile a été diminuée à 1 équivalent. Lorsque 3 équivalents de réducteur ont été employés (*entrée 3*, Tableau 16), même si le taux de conversion de la lactone **210** n'a été que de 55%, le produit **219** a été isolé avec 42% de rendement. Cette même réaction a alors été réitérée avec 6 équivalents de réducteur ; cette fois, la lactone **210** a été entièrement consommée (*entrée 4*, Tableau 16). Toutefois, le rendement isolé a été comparable à celui observé avec 3 équivalents de réducteur (*entrée 3*, Tableau 16). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque les 6 équivalents de SmI_2 ont été ajoutés en deux fois dans le milieu réactionnel (*entrée 5*, Tableau 16). Finalement un dernier essai réalisé dans les conditions de Grignard dans lequel la cétone a été ajoutée quelques secondes après le diiodure de samarium, a exclusivement mené à l'obtention du produit de protonation **217** (*entrée 6*, Tableau 16).

Lors de ces différents essais nous avons remarqué qu'un excès important de samarium divalent était nécessaire pour convertir la totalité de la lactone **210**. Malgré tout, les rendements en produits de couplage **216** et **219** sont restés faibles. Nous avons supposé que des produits de sur-réduction devaient sélectivement être formés. En effet, en 2008, Procter a

montré qu'il était possible de réduire sélectivement des lactones à 6 chaînons à l'aide du système $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$, pour former les diols correspondants (Schéma 120).²¹³

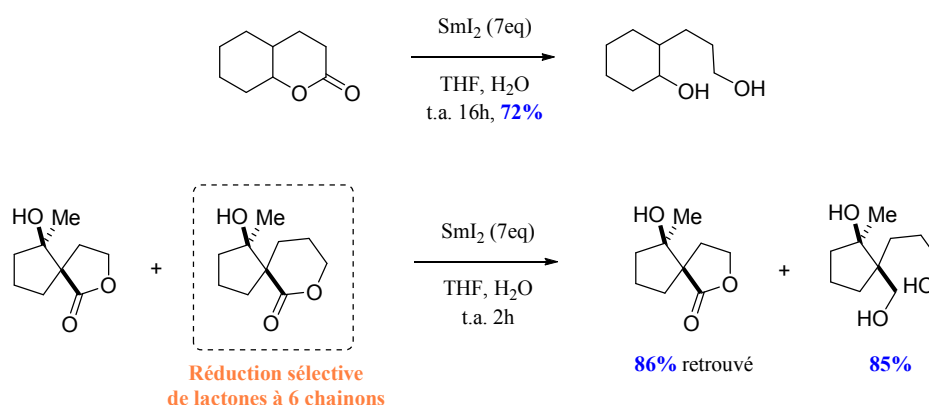


Schéma 120 : Réduction sélective de lactones à 6 chaînons selon Procter

Sur nos composés cette réduction conduirait à la formation de dérivés très polaires qui pourraient alors ne pas être extraits de la phase aqueuse lors du traitement de la réaction.

Comme il est résumé dans les tableaux précédents, un nombre important de réactions a été mené dans le but d'obtenir efficacement les produits de couplage **216** et **219**. Malheureusement ceux-ci ont toujours été obtenus sous la forme de mélanges non séparables avec le produit de protonation **217** et/ou le produit de départ **210**. Toutefois, en réunissant certaines fractions, quelques milligrammes de ce que nous supposons être le produit de couplage **219** ont pu être isolés. Des expériences RMN ^1H et ^{13}C nous ont alors permis d'établir avec certitude qu'il s'agissait effectivement du C-sialoside escompté. Dans le but de vérifier sa configuration, celui-ci a ensuite été soumis à l'action du méthanolate de sodium dans le méthanol (Schéma 121).

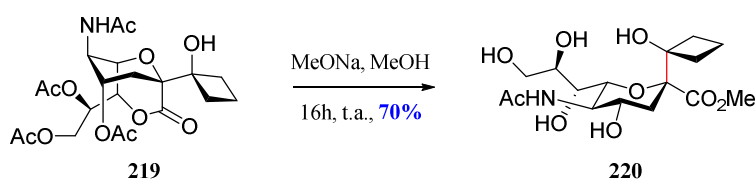


Schéma 121 : Déprotection des hydroxyles et ouverture de la lactone

Une analyse RMN ^{13}C couplée proton a alors été réalisée sur le sucre nu **220**. Le pic correspondant au carbone C1 apparaît sous la forme d'un large singulet révélateur de la présence de 2 petites constantes de couplage avec les protons $\text{H}_{3\text{ax}}$ et $\text{H}_{3\text{eq}}$. Ainsi, le produit de couplage **219** synthétisé par cette méthode est bien de configuration β .

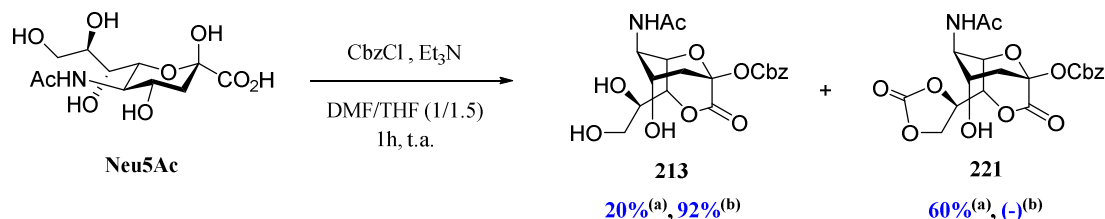
²¹³ L. A. Duffy, H. Matsubara, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1136

Au vu de ces premiers résultats, l'utilisation d'acétate en tant que groupement réductible ne semble pas appropriée pour obtenir efficacement des β -C-sialosides. Nous avons alors envisagé la réduction d'autres groupements plus réactifs vis-à-vis du diiodure de samarium en position anomère des lactones-1,7.

B.1. Réactions de couplage au départ du précurseur carbonate

B.1.1. Synthèse du précurseur porteur d'un groupement réductible carbonate

En nous basant sur les travaux réalisés par le groupe d'Allevi et Anastasia,²¹¹ nous avons choisi de synthétiser le précurseur **213**, porteur d'un groupement anomère benzyloxycarbonyle (Schéma 122). L'acide sialique a été placé dans un mélange DMF/THF en présence de chlorure de benzyloxycarbonyle et de triéthylamine (Schéma 122).



^(a) CbzCl (10.0eq), Et₃N (12.0eq). ^(b) CbzCl (2.0eq), Et₃N (3.0eq).

Schéma 122 : Synthèse de la lactone-1,7 porteuse d'un groupement anomère Cbz

Dans un premier temps, la réaction a été réalisée en ajoutant 10 équivalents de CbzCl et 12 équivalents de triéthylamine dans le milieu comme indiqué par les auteurs (*conditions (a)*). Malheureusement, il s'est avéré que le produit majoritairement obtenu n'était pas la lactone **213** mais le dérivé **221** présentant une fonction carbonate cyclique portée par les hydroxyles en C₉ et C₈. Il nous a semblé évident que la formation de ce composé était dû à l'excès de CbzCl introduit dans le milieu et celui-ci a donc été diminué à 2 équivalents (*conditions (b)*). La lactone **213** a de cette façon pu être isolée avec un excellent rendement de 92%.

Celle-ci a ensuite été engagée dans une réaction de peracétylation en présence d'anhydride acétique et de pyridine, ce qui a permis d'obtenir le précurseur **215** avec 92% de rendement (Schéma 123).

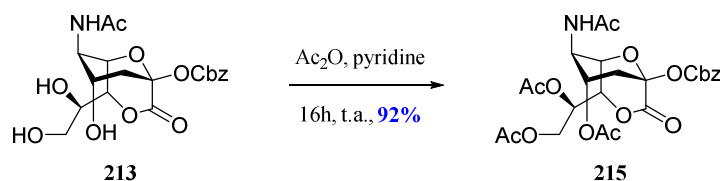


Schéma 123 : Réaction de peracétylation

B.1.2. Réaction de samariation réductrice

Dans la littérature il n'existe à notre connaissance que deux exemples concernant la réduction d'un groupement carbonate par le samarium divalent. Le premier, rapporté par Mikami décrit la réduction directe d'un carbonate allylique.²¹⁴ En 2005, Namy a quant à lui proposé le couplage entre un carbonate d'allyle et diverses cétones.²¹⁵ Ces deux réactions s'effectuent en présence de SmI_2 et d'une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Toutefois, d'autres exemples récemment réalisés au laboratoire sur des dérivés glycols ont conforté le fait que le groupement carbonate était sensible à la réduction par le samarium (II). Dans ces exemples, les groupements carbonates d'éthyle ou de benzyle ont été efficacement réduits à température ambiante par l'action de 5 équivalents de SmI_2 en présence de diiodure de nickel (1%).²¹⁶

Nous avons donc engagé le précurseur **215** dans une réaction de samariation réductrice avec la cyclobutanone comme partenaire électrophile (Schéma 124).

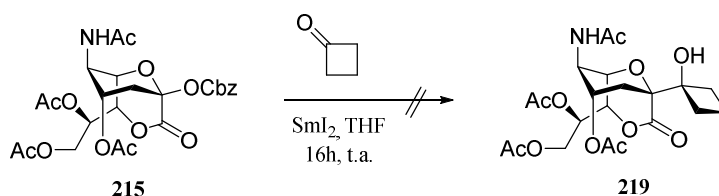


Schéma 124 : Réaction de samariation réductrice

Malheureusement, en présence de 2 équivalents de cyclobutanone et 3 équivalents de SmI_2 , seul le produit de départ **215** a été retrouvé en fin de réaction. Ainsi, le carbonate anomère ne semble absolument pas être réduit par le samarium (II) dans ces conditions et il ne nous a donc pas semblé judicieux d'approfondir cette étude. Toutefois, nous nous sommes appuyés sur ce groupement Cbz anomère pour l'introduction d'autres fonctions plus sensibles à la réduction par le diiodure de samarium.

²¹⁴ A. Yoshida, T. Hanamoto, J. Inanaga, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1777

²¹⁵ S. Médégan, F. Hélion, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715

²¹⁶ Thèse de doctorat de T. Xuan-Le, **2014**, Université Paris Sud, Orsay

B.2. Synthèse d'autres précurseurs pour la réaction de couplage

B.2.1. Déprotection du groupement Cbz

L'hydroxyle anomère de la lactone **215** a pu être déprotégé par une réaction d'hydrogénolyse, en présence de Pd/C (5%) dans l'acétate d'éthyle (Schéma 125). Après 1h30 d'agitation à température ambiante, l'hémiacétal **222** a été isolé avec un rendement quasi quantitatif de 98%. Ce dernier a alors été engagé dans des réactions de fonctionnalisation par divers groupements réductibles.

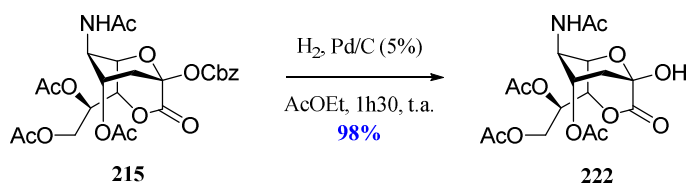


Schéma 125 : Déprotection de l'alcool anomère

B.2.2. Fonctionnalisation par le groupement 2-thiopyridyle

Un des groupements les plus sensibles à la réduction par le samarium divalent est le 2-mercaptopyridyle qui possède la propriété d'être réduit quasi instantanément par le métal (II) à température ambiante. Différentes conditions ont alors été envisagées pour accéder à des composés lactoniques présentant ce groupe en position anomère (Schéma 126) et les différents résultats observés sont regroupés dans le Tableau 17.

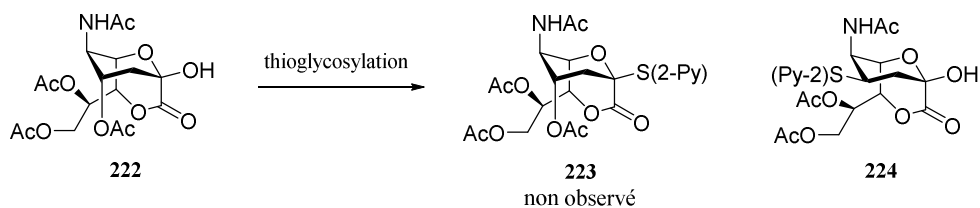
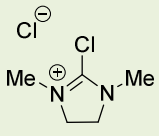
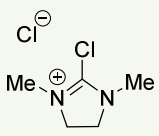


Schéma 126 : Essais de thioglycosylation

Entrée	Conditions	Temps et température	Conversion ^(a)	Observations
1	2-PySH (1.2 ou 9.0eq) BF ₃ .OEt ₂ (2.0eq), DCM	0°C → t.a. 16h	0	Produit de départ exclusivement
2	(S-2Py) ₂ (1.2eq) PBU ₃ (1.5 ou 3.0eq), DCM	0°C → t.a. 16h	100	Mélange complexe
3	 (3.0eq) 2-PySH (3.0eq), Et ₃ N (5eq), MeCN/H ₂ O	t.a., 16h	100	Mélange complexe
4	 (3.0eq) 2-PySH (3.0eq), Et ₃ N (5eq), DCM	t.a., 4h	100	224 (64%)

^(a)Déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 17 : Résultats des différents essais de thioglycosylation

Les méthodes de thioglycosylation utilisant la 2-mercaptopyridine en présence de BF₃.Et₂O (entrée 1, Tableau 17) ²¹⁷ ou encore la 2,2'-dithiodipyridine et PBU₃ (entrée 2, Tableau 17) ²¹⁸ n'ont pas permis l'obtention du composé **223**. Les conditions de thioglycosylation proposées par l'équipe de Shoda utilisant le chlorure de 2-chloro-*N,N*-diméthylimidazolium ont également été appliquées. ²¹⁹ L'emploi du mélange de solvant MeCN/H₂O, n'a pas permis l'obtention du produit **223** espéré (entrée 3, Tableau 17). Cependant, lorsque la réaction a été menée dans le DCM (entrée 4, Tableau 17), un nouveau produit a été isolé. Malheureusement, après analyse spectroscopique RMN ¹H celui-ci a été identifié comme étant le produit **224** sur

²¹⁷ Pour quelques exemples voir : (a) H. Bernsmann, B. Hungerhoff, R. Fechner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1721 (b) J. S. Lee, P. L. Fuchs, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2247 (c) P. Fischer, M. Gruner, A. Jäger, O. Kataeva, P. Metz, *Chem. Eur. J.* **2001**, 17, 13334

²¹⁸ (a) A. O. Stewart, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4289 (b) H. B. Mereyala, G. V. Reddy, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6435 (c) D. Craig, V. Ranjit, N. Munasinghe, J. P. Tierney, A. J. P. White, D. J. Williams, C. Williamson, *Tetrahedron* **1999**, 55, 15025

²¹⁹ (a) T. Tanaka, T. Matsumoto, M. Noguchi, A. Kobayashi, S.-I. Shoda, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 458 (b) T. Tanaka, W. C. Huang, M. Noguchi, A. Kobayashi, S.-I. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2154 (c) N. Yoshida, M. Noguchi, T. Tanaka, T. Matsumoto, N. Aida, M. Ishihara, A. Kobayashi, S.-I. Shoda, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 1876

lequel le groupement thiopyridyle a substitué l'acétate en position 4. La mesure des constantes de couplage $J_{H4-H3ax} = 15.4\text{Hz}$, $J_{H4-H3eq} = 4.4\text{Hz}$ et $J_{H4-H5} = 3.8\text{Hz}$ du sucre **224** a confirmé que celui-ci était toujours de conformation 5C_2 et que le groupement thiopyridyle se trouvait en position équatoriale. De ce fait, la formation de ce dérivé **224** pourrait être expliquée par l'attaque nucléophile de la mercaptopyridine sur la position 4 après activation de l'acétate correspondant par le chlorure de 2-chloro-*N,N*-diméthylimidazolium (Schéma 127). Le rendement en composé **224** est de 64%.

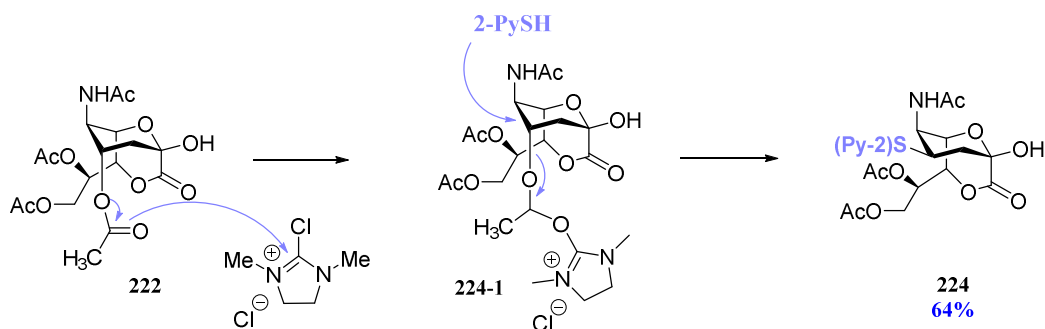


Schéma 127 : Mécanisme proposé pour la formation du dérivé **224**

Nous avons finalement envisagé l'activation de l'hydroxyle anomère **222** par un trichloroacétimide sur lequel la 2-mercaptopyridine pourrait ensuite réagir.²²⁰ Cette réaction réalisée à température ambiante dans le DCM en présence de DBU s'est également révélée infructueuse.

Toutes ces réactions visant à l'introduction d'un groupement pyridyle en position anomère nécessitent le passage par un intermédiaire oxacarbénium ou bien l'attaque d'un nucléophile selon un processus S_N2 . En conclusion, il semble que la structure figée de la lactone **222** ne permette pas d'envisager ce type de réaction et nous avons donc imaginé l'utilisation d'autres groupements anomère sensibles à la réduction par le samarium (II). Pour ce faire, nous nous sommes tournés vers la préparation de composés dont la synthèse ne nécessite pas la rupture de la liaison C-O de l'hémiacétal.

B.2.3. Fonctionnalisation sous forme d'ester picolinique

Comme expliqué précédemment, la réduction d'un groupement 2-thiopyridyle en position anomère est généralement très favorable. Au laboratoire, cette réactivité a été expliquée par une possible précomplexation du samarium avec l'azote de l'hétérocycle pyridyle.¹²⁶ Nous

²²⁰ (a) R. R. Schmidt, M. Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1249 (b) O. Jarreton, T. Skrydstrup, J.-F. Espinosa, J. Jiménez-Barbero, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430

avons alors souhaité utiliser un groupement de type ester picolinique, également porteur d'un motif pyridine, grâce auquel une complexation similaire du métal est envisageable.

Pour ce faire, la lactone **222** a été placée en présence de 3 équivalents d'acide picolinique dans le DCM afin de former l'ester correspondant à l'aide de DCC et de DMAP (Schéma 128). Dans ces conditions, le précurseur **225** a été obtenu avec un excellent rendement de 90%

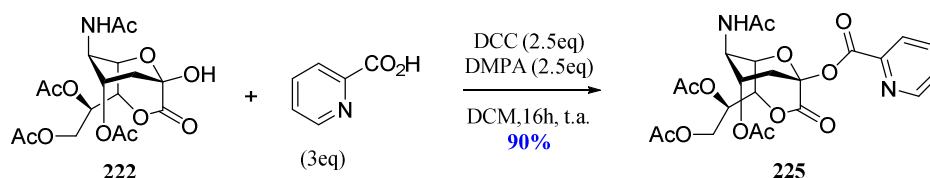


Schéma 128 : Synthèse du précurseur porteur d'un ester picolinique en position anomère

B.2.4. Fonctionnalisation sous forme de xanthate

Nous avons aussi envisagé l'introduction du groupement xanthate en position anomère de la lactone **222**. Plusieurs réactions de samariation réductrice précédemment réalisés au laboratoire sur des dérivés $^2\text{C}_5$ de l'acide sialique avaient montré que celui-ci pouvait être réduit très rapidement par le diiodure de samarium.¹²⁶

Le Tableau 18 présente les différentes expériences réalisées pour la formation de ce groupement xanthate sur la lactone **222** (Schéma 129).

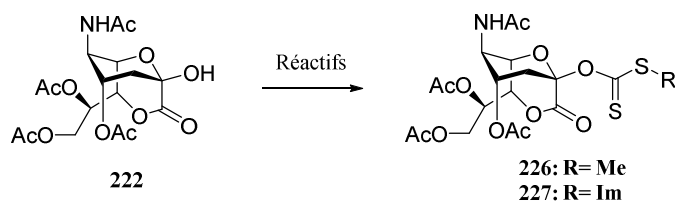


Schéma 129 : Tentatives d'introduction de groupements xanthates

Entrée	Réactifs	Temps et température	Conversion (%)	Observations
1	NaH 60% (2.0eq), CS ₂ (10.0eq) MeI (12.0eq), THF	2h, t.a.	0	Produit de départ exclusivement
2	NaH 60% (2.0eq) MeI (50.0eq) CS ₂ /MeCN (3:1)	16h, t.a.	100	Mélange complexe
3	(Im) ₂ CS (5.0eq) MeCN	4h, 40°C	100	Mélange complexe

Tableau 18 : Résumé des différents essais réalisés visant à l'introduction d'un groupement xanthate

Dans un premier temps, nous avons envisagé la fonctionnalisation de la lactone **222** par un motif méthylxanthate. Malheureusement, l'utilisation des conditions classiques décrites par Barton a été un échec (*entrée 1 et 2*, Tableau 18).²²¹ Nous avons alors choisi de fonctionnaliser cette lactone par un imidazoylexanthate. Lorsque 5 équivalents de (Im)₂CS ont été introduits dans la réaction et que celle-ci a été portée au reflux la lactone **222** semble avoir été totalement convertie au profit du xanthate **227** (*entrée 3*, Tableau 18). Malheureusement, quelles qu'aient été les techniques de purification employées, ce produit probablement très instable n'a jamais pu être isolé.

B.2.5. Fonctionnalisation sous forme de tosylate

En 1986, Molander a effectué une étude détaillée concernant la réduction par le samarium divalent de divers hétéroéléments présents en α de dérivés carbonylés. Il a ainsi montré que la réduction du groupement tosylate en α de cétone était très efficace.²²²

Nous avons alors soumis la lactone **222** à l'action du chlorure de tosyloxy en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 130). Le composé **228** a été obtenu avec un excellent rendement de 95%.

²²¹ D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1575

²²² G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135

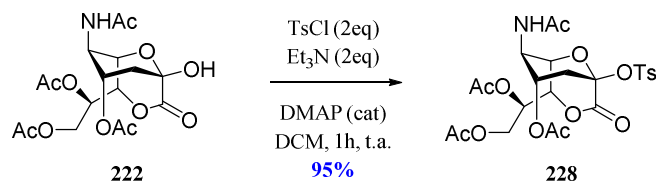


Schéma 130 : Synthèse du dérivé tosylate

B.3. Réaction de samariation réductrice par réduction de l'ester picolinique et du groupement tosylate

Nous avons dans un premier temps engagé le composé **225** dans une réaction de couplage avec la cyclobutanone comme partenaire électrophile. Trois équivalents de samarium divalent ont été introduits dans le milieu et 2 équivalents de cétone ont été utilisés (Schéma 131).

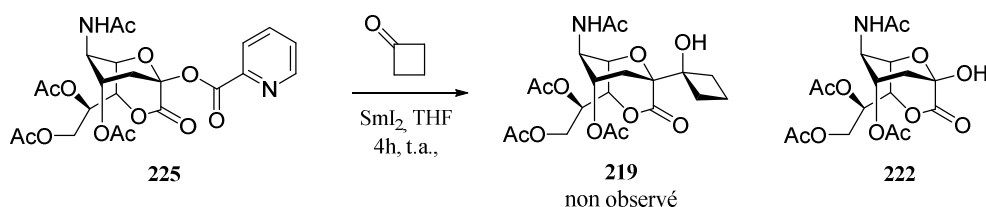


Schéma 131 : Réaction de samariation réductrice

Lorsque l'ester picolinique **225** a été engagé dans la réaction de samariation réductrice, ce n'est malheureusement pas le produit de couplage **219** qui a été isolé mais exclusivement l'alcool **222** (Schéma 131). La formation de ce produit peut être expliquée par un premier transfert électronique du samarium (II) qui n'a pas eu lieu dans l'orbitale antiliante du carbonyle mais dans le noyau 2-pyridyle (Schéma 132).

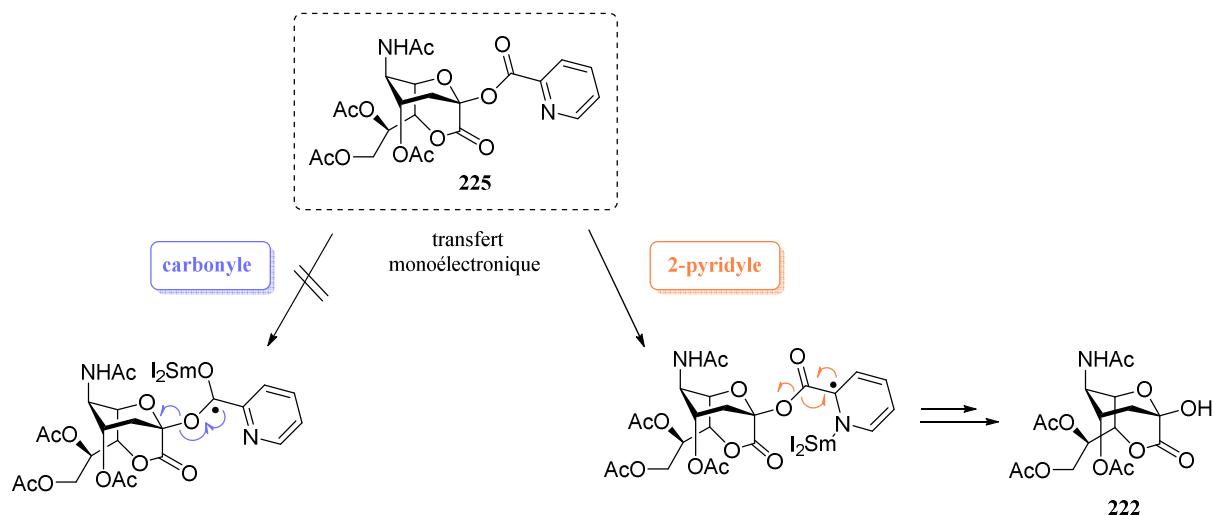
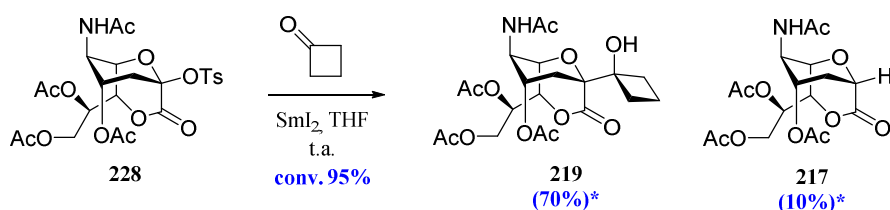


Schéma 132 : Transferts électroniques possibles du samarium (II) vers 225

Le précurseur **228**, porteur d'un groupement anomère tosylate a ensuite été soumis à l'action du samarium (II) (Schéma 133).



*rendements déterminés par RMN

Schéma 133 : Réaction de samariation réductrice

La conversion du produit **228** a été quasi totale et le produit de couplage **219** ainsi que le produit de protonation **217** ont été isolés sous forme d'un mélange inséparable avec respectivement 70 et 10% de rendement. La structure du composé **219** a été confirmée par spectroscopie RMN ^1H et comme espéré, celui-ci est exclusivement de stéréochimie β .

Ce premier résultat de couplage réducteur réalisé sur le précurseur **228** porteur d'une fonction anomère tosylate s'est révélé extrêmement prometteur. Il est évident que cette réaction nécessite une optimisation, et la réalisation d'autres couplages à partir de ce précurseur est déjà programmée.

B.4. Aspects mécanistiques

Les résultats des différentes réactions de couplage que nous avons réalisées dans ce chapitre ont été comparés à ceux obtenus dans les chapitres précédents réalisés à partir de dérivés $^2\text{C}_5$

de l'acide sialique. Il apparaît que la réduction par SmI_2 des groupements acétates en position anomère est bien plus difficile sur les composés lactoniques. En effet, l'existence d'une compétition entre la réduction de l'acétate anomère et le partenaire électrophile n'avait été que peu rencontrée avec les dérivés de conformation ${}^2\text{C}_5$ (Schéma 134). Toutefois, les substrats de ces réactions étant différents, il semble naturel qu'ils engendrent des mécanismes différents capables d'influer sur leur réactivité.

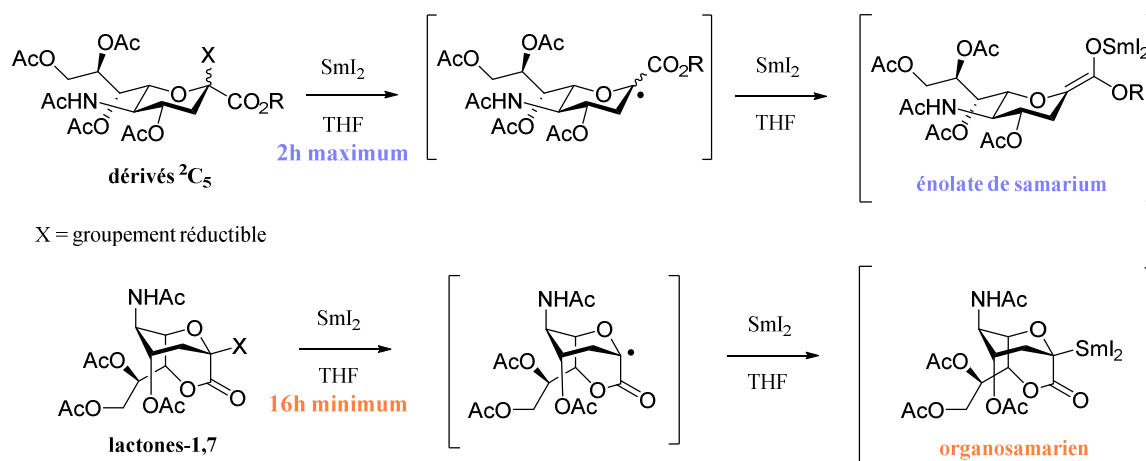


Schéma 134 : Formation des intermédiaires réactionnels

Comme expliqué au début de ce chapitre, dans le cas de la réduction des lactones-1,7 il n'est pas possible d'envisager un énolate de samarium et seul un organosamarien peut être formé. Il semble alors que la réduction par le diiodure de samarium du groupement anomère soit considérablement plus difficile. En effet, sur les dérivés ${}^2\text{C}_5$, 2 heures suffisent à l'entière réduction d'un groupement acétate en position anomère, tandis que dans le cas des dérivés lactones-1,7 la même réaction nécessite au minimum 16h.

Le fait que la réduction d'un groupement anomère acétate ne soit pas aussi efficace sur les composés lactoniques-1,7 que sur les dérivés de conformation ${}^2\text{C}_5$ pourrait être dû à plusieurs facteurs. Il est envisageable que la formation des intermédiaires radicalaires et organosamariens moins stabilisés ne soit pas favorable. Il est également possible d'imaginer l'existence de contraintes stériques défavorables à l'approche du réducteur sur la structure figée des lactones-1,7. Au laboratoire, un mécanisme a précédemment été proposé concernant la réduction des groupements acétates en position anomère de l'acide sialique par le samarium. Le métal, très oxophile a la possibilité de se complexer aux atomes d'oxygènes des groupements carbonyles (celui de l'ester anomère et de l'acétate), mais également avec l'oxygène *endo* cyclique en position 6 (Figure 57). Il est supposé qu'une telle chélation augmente son pouvoir réducteur et facilite le premier transfert électronique par proximité.

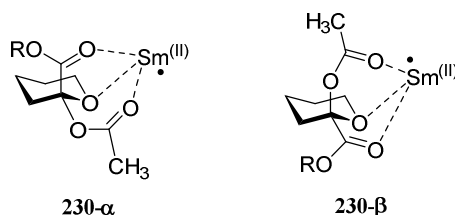


Figure 57 : Précomplexation de l'atome de samarium avec l'acide sialique

Il est donc envisageable que pour les structures contraintes lactoniques-1,7 qui présentent un moindre degré de liberté que les dérivés 2C_5 cette précomplexation soit défavorisée et par conséquent le premier transfert d'électron plus difficile.

Il semble que la réduction d'un tosylate par le diiodure de samarium soit suffisamment rapide pour permettre la formation du produit de couplage avec un bon rendement. Il apparaît ainsi que le premier transfert électronique du métal (II) vers le groupement tosylate anomère soit plus favorable que pour les groupements acétates. Toutefois, un mécanisme différent n'est pas à exclure.

Il serait finalement intéressant de déterminer avec plus de certitude le mécanisme réactionnel de ces réactions de couplage promues par SmI_2 impliquant les lactones-1,7. L'ajout de D_2O dans ces réactions pourrait mettre en évidence la formation de l'intermédiaire organosamarien, cas où le produit obtenu présente alors un atome de deutérium en position C2 (Schéma 135).

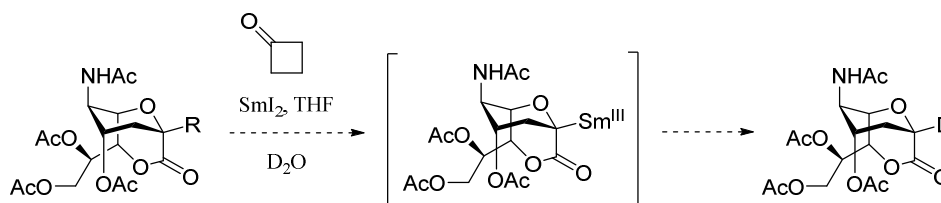


Schéma 135 : Piégeage de l'intermédiaire organosamarien par le D_2O

C. Conclusions et perspectives

Ce chapitre a présenté les différentes réactions de couplage réducteur qui ont été réalisées dans le but de préparer des dérivés C-sialylés de configuration β à partir de différents précurseurs lactoniques-1,7.

Les premières réactions concernant la réduction d'un groupement acétate par le samarium (II) ont montré que de tels couplages étaient possibles sur ces lactones. En effet, le produit de

couplage escompté a bien été obtenu mais cependant avec de faibles rendements et sous forme de mélange avec le substrat n'ayant pas réagi et le produit de protonation. Nous avons déduit de ces résultats que la réduction par le diiodure de samarium des acétates anomères portés par ces lactones-1,7 était difficile et en compétition avec celle du partenaire électrophile.

Il ne nous a pas été possible d'introduire les groupements thiopyridyle et xanthate en position anomère des lactones-1,7. Toutefois, les dérivés porteurs des groupements ester picolinique et tosylate ont été préparés avec succès. La samariation réductrice réalisée sur le premier de ces dérivés n'a pas conduit au produit de couplage escompté. Ceci est sans doute dû à la sélectivité du premier transfert électronique qui n'a pas eu lieu dans l'orbitale du carbonyle comme espéré.

Nous avons cependant réussi à obtenir avec succès 70% de produit de couplage, en effectuant la réaction à partir du dérivé lactonique-1,7 porteur d'une fonction tosylate. La structure de ce C-sialoside a été confirmée par spectroscopie RMN et sa configuration β déterminée par la mesure de la constante de couplage $J_{C1-H3ax}$ après analyse ^{13}C couplée 1H . Pour cela, la lactone a préalablement été déprotégée et son cycle ouvert.

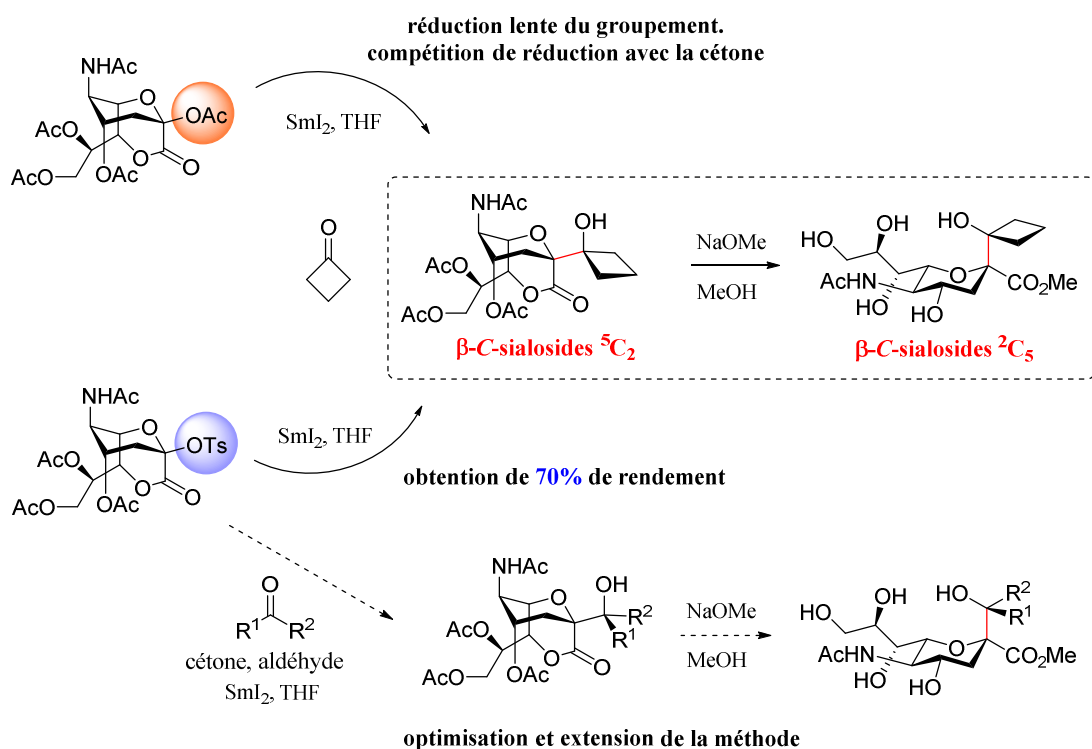


Schéma 136 : Résumé des résultats de couplage sur les lactones-1,7 et perspectives

Nous avons donc par cette méthode réalisée la première synthèse sélective d'un β -C-sialoside promue par le diiodure de samarium. D'autres essais de couplage vont être réalisés sur le

dérivé tosylate dans le but d'optimiser les conditions de cette réaction. Une fois la méthode établie, le couplage sera étendu à d'autres cétones et aldéhydes électrophiles.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les acides ulosoniques sont une famille de sucres complexes dont les glycoconjugués présentent des propriétés biologiques importantes. Parmi ceux-ci, l'acide sialique joue notamment un rôle essentiel dans la réplication du virus de la grippe (Schéma 137). Ainsi une partie importante de la recherche sur l'élaboration de molécules biologiquement actives anti *Influenza* concerne la synthèse de dérivés sialylés. Dans ce but, les C-sialosides qui présentent l'avantage d'être stables à l'hydrolyse chimique et enzymatique constituent un axe de grand intérêt (Schéma 137).

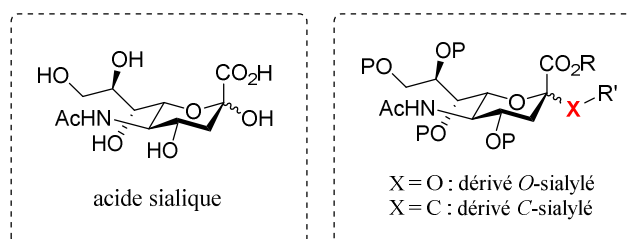


Schéma 137 : Structure de l'acide sialique et des dérivés O- ou C-sialylés

Le travail que nous avons effectué et présenté dans ce manuscrit a visé la synthèse de nouveaux dérivés originaux C-sialylés. Le premier chapitre a abordé le contexte bibliographique et un bilan des différentes approches synthétiques réalisées à ce jour. Un intérêt particulier a été porté aux synthèses utilisant le diiodure de samarium, de leurs découvertes à leurs plus récentes évolutions.

Dans le but de développer de nouvelles structures originales dérivées de l'acide sialique, nos travaux expérimentaux se sont articulés autour de trois axes. Chacun a fait l'objet d'un chapitre du manuscrit.

➤ Synthèse de dérivés C-sialylés fonctionnalisés par un amide en position anomère

Dans cette partie, nous avons réalisé des réactions de samariation réductrice à partir de substrats sialylés porteurs d'un groupement amide en position anomère. Ce type de précurseur n'avait jamais été envisagé en samariation réductrice.

Les structures de départ ont été efficacement préparées en peu d'étapes réactionnelles à partir de l'acide sialique commercial. Le groupement acétate en position anomère des dérivés sialylés s'est montré très réactif vis-à-vis du diiodure de samarium et bon précurseur pour la formation de C-sialosides par samariation réductrice en présence d'un partenaire carbonyle (Schéma 138).

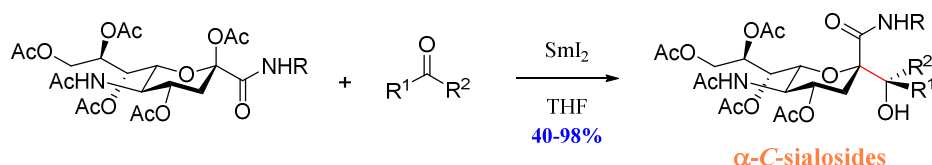


Schéma 138 : Schéma général de la formation d'α-C-sialosides porteurs d'une fonction amide en position anomère

Les produits de couplage impliquant des cétones cycliques ont été obtenus avec de très bons rendements et une parfaite sélectivité α. Toutefois, cette réaction n'a pu être généralisée, car nous avons obtenu de bien plus faibles rendements en C-sialosides lorsque l'électrophile partenaire est une cétone aliphatique ou un aldéhyde. Une optimisation des conditions réactionnelles reste nécessaire. La présence du proton relativement acide porté par l'azote de la fonction amide ne semble pas avoir été préjudiciable au bon déroulement de la réaction de couplage.

Une prolongation possible de ce travail pourrait être l'étude en samariation réductrice des substrats sialylés possédant en position anomère une fonction amide chirale.

➤ Synthèse de dérivés α-C-sialylspirolactones

Dans cette autre partie de notre travail, nous avons mis au point une méthode de synthèse originale impliquant un couplage réducteur intramoléculaire de type Reformatsky sur des dérivés de l'acide sialique. Cette réaction intramoléculaire a été possible par la présence d'un piège anionique introduit sur le sucre grâce à la fonction acide carboxylique en position 2.

Deux grandes catégories de pièges anioniques ont été envisagées pour ces réactions. Il s'agit de dérivés bromobenzyles impliquant une cyclisation par substitution nucléophile et de dérivés carbonyles et carboxylés, pour lesquels des réactions d'addition ont été envisagées.

Notre étude a nécessité la préparation de différents précurseurs de l'acide sialique présentant des groupements anomères réductibles acétate, phénylsufone et 2-thiopyridyle. A partir de ces précurseurs communs nous avons préparé de nombreux substrats qui ont été soumis à l'action du samarium divalent. Malheureusement les réactions de couplage impliquant une substitution nucléophile sur une position benzylique bromée n'ont pas permis d'obtenir les C-sialosides souhaités. Seules les réactions de couplage intramoléculaire menées sur les composés possédant un piège anionique de type cétone ont été efficaces. Les esters se sont montrés trop

peu réactifs et les aldéhydes ont montré à l'inverse une réductibilité trop importante, et n'ont pas permis d'engendrer les structures cycliques.

Les C-sialylspirolactones ont donc été synthétisées avec de très bons rendements, sous la forme de mélange de stéréoisomères présentant une configuration α (Schéma 139).

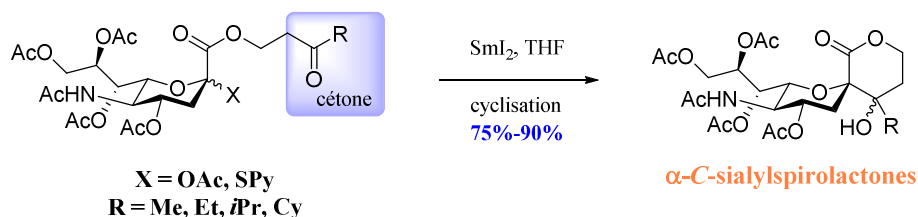


Schéma 139 : Schéma général des réactions de couplage intramoléculaires à partir de dérivés céto-sialylés

Nous avons montré qu'il était possible de réaliser cette réaction à la fois au départ de précurseurs porteurs d'un groupement réductible acétate ou 2-thiopyridyle, mais également à partir de différentes cétones. Cette réaction s'est toutefois montrée sélective pour la formation de lactones à 6 chaînons.

Afin de s'affranchir de la présence des deux diastéréoisomères, nous envisageons de poursuivre le travail par la mise au point de la déshydratation des produits obtenus. Nous pourrions également travailler sur des substrats équipés de cétones fonctionnalisées permettant l'incorporation des dérivés C-sialylés dans des structures multivalentes.

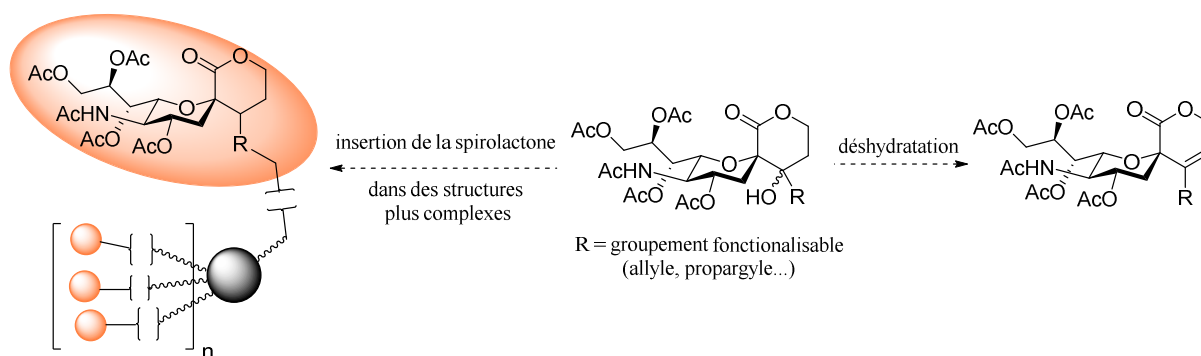


Schéma 140 : Quelques objectifs

➤ Synthèse de dérivés β -C-sialylés

Dans cette dernière partie, nous avons travaillé à la mise au point d'une nouvelle méthode utilisant le samarium divalent pour l'obtention exclusive de dérivés C-sialosides de stéréochimie β . Nous nous sommes appuyés sur les travaux d'Ogura qui en 1988 a observé la formation d'un dérivé lactonique de l'acide sialique lors de sa peracétylation réalisée dans les conditions de Kuhn. Nous avons imaginé que cette structure figée, soumise à l'action du

diiodure de samarium en présence d'électrophile, ne pourrait conduire qu'à des produits de couplage de configuration β .

Nous avons dans un premier temps optimisé la synthèse du précurseur lactonique peracétylé, puis l'avons engagé dans des réactions de samariation réductrice en présence de cétone. Le substrat possédant un acétate en position anomère s'est montré moyennement efficace mais cependant une parfaite sélectivité β des produits formés a été observée. L'introduction, en position anomère de la lactone sialylée, de différents groupements réductibles plus réactifs a alors été envisagée. La réduction du groupement tosylate anomérique a ainsi permis d'obtenir sélectivement et avec un rendement intéressant le C-sialoside de stéréochimie β (Schéma 141).

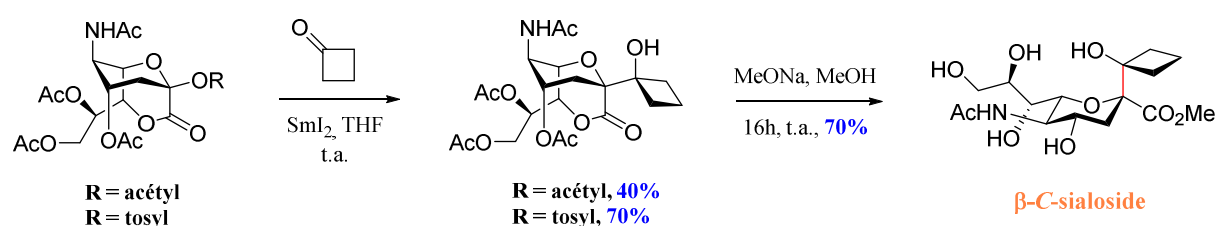


Schéma 141 : Réaction de samariation réductrice à partir de lactones-1,7 et ouverture de la lactone

Au cours de ce travail nous avons effectué une étude méthodologique afin de trouver les conditions permettant le couplage réducteur le plus efficace. Les résultats obtenus à partir du dérivé tosylate sont très encourageants et cette méthode est à notre connaissance la première pour la synthèse sélective de β -C-sialosides par couplage réducteur.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 1- G. Blix, **1936**, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.*, **240**, 43
- 2- E. Klenk, **1941**, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.*, **268**, 50
- 3- *Sialic Acids: Chemistry, Metabolism and Function*, Ed.: R. Schauer, Springer, Vienna, **1982**; Cell Biology Monograph series, Vol 10
- 4- T. Angata, A. Varki, *Chem. Rev.* **2002**, **102**, 439
- 5- L. Cipolla, L. Gabrielli, D. Bini, L. Russo, N. Shaikh, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, **27**, 1618
- 6- A. Varki, *FASEB J.* **1997**, **11**, 248
- 7- (a) C. Traving, R. Schauer, *Cell. Mol. Life Sci.*, **1998**, **54**, 1330-1349 (b) R. Schauer, *Glycoconj. J.* **2000**, **17**, 485
- 8- A. Bianco, C. Melchioni, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2002**, **27**, 103
- 9- R. Schauer, *Trends Biochem. Sci.* **1985**, **10**, 357
- 10- S. Kelm, R. Schauer, *Int. Rev. Cytology* **1997**, **175**, 137
- 11- A. Varki, *Nature* **2007**, **446**, 1023
- 12- F. Lehmann, E. Tiralongo, J. Tiralongo, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, **63**, 1331
- 13- (a) P. R. Crocker, E. A. Clark, M. Filbin, S. Gordon, Y. Jones, J. H. Kehrl, S. Kelm, N. Le Douarin, L. Powell, J. Roder, R. L. Schnaar, D. C. Sgroi, I. Stamenkovic, R. Schauer, M. Schachner, T. K. van den Berg, P. A. van der Merwe, S. M. Watt, A. Varki, *Glycobiology* **1998**, **8**, v (b) S. Pillai, I. A. Netravali, A. Cariappa, H. Mattoo, *Annu. Rev. Immunol.* **2012**, **30**, 357
- 14- (a) P. R. Crocker, J. C. Paulson, A. Varki, *Nature Reviews Immunology* **2007**, **7**, 255 (b) S. Kelm, R. Schauer, P. R. Crocker, *Glycoconj. J.* **1996**, **13**, 913
- 15- Site de l'OMS : <http://www.who.int/topics/influenza/fr/>
- 16- (a) M. H. V. Van Regenmortel, C. M. Fauquet, D. H. L. Bishop, Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh International Committee on Taxonomy of viruses Report. New York, San Diego: Academic Press; **2000** (b) M. R. Hilleman, *Vaccine* **2002**, **20**, 3068
- 17- (a) E. G. Brown, *Biomed. Pharmacother.* **2000**, **54**, 196 (b) R. J. Russel, S. J. Gamblin, J. J. Skehel, *Textbook of Influenza*, 2nd Edition. Edited by R. G. Webster, A. S. Monto, T. J. Braciale, R. A. Lamb, *Influenza glycoproteins: Hemagglutinin and neuraminidase* **2013**, **67** (c) S. J. Gamblin, J. J. Skehel, *J. Biol. Chem.* **2010**, **285**, 28403
- 18- B. R. Murphy, R. G. Webster, Orthomyxoviruses In: B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. L. Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, S. E. Straus, editors *Virology* Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; **1996**, 1397
- 19- A. Beby-Defaux, G. Giraudeau, S. Bouguermouh, G. Agius, *Med. Maladies Infect.* **2003**, **33**, 134
- 20- http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/fr/
- 21- www.grippe-geig.com

- 22- (a) M. Ayamard, M. Valette, B. Lina, D. Thouvenot, *Vaccine* **1999**, *17*, 30 (b) M. R. Hilleman, *Vaccine* **2002**, 3281, 1
- 23- L. J. Mitnaul, M. N. Matrosovich, M. R. Castrucci, A. B. Tuzikov, N. V. Bovin, D. Kobasa, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **2000**, *74*, 6015
- 24- I. M. Lagoja, E. de Clercq, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 1
- 25- (a) P. Meindl, G. Bodo, P. Palese, J. Schulman, H. Tuppy, *Virology* **1974**, *58*, 457 (b) P. Palese, R. W. Compans, *J. Gen. Virol.* **1976**, *33*, 159 (c) P. Palese, J. L. Schulman, G. Bodo, P. Meindl, *Virology* **1974**, *59*, 490
- 26- P. M. Colman, J. N. Varghese, W. G. Laver, *Nature* **1983**, *303*, 41
- 27- A. S. A. Rahim, M. von Itzstein, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **2013**, *48*, 249
- 28- W. B. Dreitlein, J. Maratos, J. Brocavich, *Clinical Therapeutics* **2001**, *23*, 327
- 29- (a) A. Moscona, *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1363 (b) V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330 (c) M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839
- 30- (a) F. G. Hayden, J. J. Treanor, F. F. Betts, M. Lobo, J. D. Esinhart, E. K. Hussey, *J. A. M. A.* **1996**, 275, 295 (b) F. G. Hayden, A. D. M. E. Osterhaus, J. J. Treanor, *N. Engl. J. Med.* **1997**, *337*, 874
- 31- (a) P. Ward, I. Small, J. Smith, P. Suter, R. Dutkowski, *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, i5 (b) O. Ferraris, B. Lina, *J. Clin. Virol.* **2008**, *41*, 13
- 32- M. von Itzstein, W.-Y. Wu, G. B. Kok, M. S. Pegg, J. C. Dyason, B. Jin, T. V. Phan, M. L. Smythe, H. F. White, S. W. Olivier, P. M. Colman, J. N. Varghese, D. M. Ryan, J. M. Woods, R. C. Bethell, V. J. Hotham, J. M. Cameron, C. R. Penn, *Nature* **1993**, *363*, 418
- 33- L. M. Cass, J. Brown, M. Pickford, S. Fayinka, S. P. Newman, C. J. Johansson, A. Bye, *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, *3*, 21
- 34- L. V. Gubareva, M. N. Matrosovich, M. K. Brenner, *J. Infect. Dis.* **1998**, *178*, 1257
- 35- (a) M. von Itzstein, *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2007**, *6*, 967 (b) A. Buschiazio, P. M. Alzari, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 565
- 36- (a) W. Weis, J. H. Brown, S. Cusack, J. C. Paulson, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Nature* **1988**, *333*, 426 (b) N. K. Sauter, M. D. Bednarski, B. A. Wurzburg, J. E. Hanson, G. M. Whitesides, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Biochemistry* **1989**, *28*, 8388 (c) N. K. Sauter, J. E. Hanson, G. D. Glick, J. H. Brown, R. L. Crowther, S.- J. Park, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9609 (d) M. B. Eisen, S. Sabesan, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Virology* **1997**, *232*, 19
- 37- (a) T. Ito, J. Nelson, S. S. Couceiro, S. Kelm, L. G. Baum, S. Krauss, M. R. Castrucci, I. Donatelli, H. Kida, J. C. Paulson, R. G. Webster, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **1998**, *72*, 7367 (b) Y. Suzuki, T. Ito, T. Suzuki, R. E. Holland Jr, T. M. Chambers, M. Kiso, H. Ishida, Y. Kawaoka, *J. Virol.* **2000**, *74*, 11825
- 38- Quelques exemples de revues: (a) J.-M. Beau, T. Gallagher, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 1 (b) Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913 (c) A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395 (d) L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81 (e) L. Liu, M. McKee, M. H. D. Postema, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 1133
- 39- (a) T. C. Wu, P.G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4819 (b) P. G. Goekjian, T. C. Wu, H. Y. Kang, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4823 (c) S. A. Babirad, Y. Wang, P. G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4825 (d) A. Wei, K. M. Boy, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9432 (e) A. Wei, A. Haudrechy, C. Audin, H. S. Jun, N. Haudrechy-Bretel, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2160

- 40- (a) M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976 (b) V. Ramos, V. Vasconcelos, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2021 (c) P. Riobó, J. M. Franco, *Toxicon* **2011**, *57*, 368
- 41- L. Paterson, L. E. Keown, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727
- 42- (a) A. B. Smith III, L. Zhuang, C. S. Brook, A. M. Boldi, M. D. McBriar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8667 (b) K. Horita, Y. Sakurai, M. Nagasawa, S. Hachiya, O. Yonemitsu, *Synlett* **1994**, 43
- 43- (a) P. Sears, C. H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 12086 (b) L. L. Kiessling, N. L. Pohl, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 71 (c) L. Lasky, *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, *64*, 113 (d) S. A. Wharton, W. Weis, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Function, and Antigenicity of the Hemagglutinin of Influenza Virus in The Influenza Viruses*. R. M. Krug, ed., Plenum, New-York, **1989** (e) J. Beuth, H. L. Ko, G. Pulverer, G. Uhlenbruck, H. Pichlmaier, *Glycoconjugate J.* **1995**, *12*, 1 (f) S. Hakomori, *Curr. Opin. Immun.* **1991**, *3*, 646 (g) T. Toyokuni, A. K. Singhal, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 231 (h) R. Schauer, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, *19*, 507 (i) A. Varki, *Trends Mol. Med.* **2008**, *14*, 351
- 44- G. J. Boons, A. V. Demchenko, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4539
- 45- B. Bernet, A. R. C. Bulusu Murty, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 940
- 46- (a) D. W. Norbeck, J. B. Kramer, P. A. Lartey, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2174 (b) K. Luthman, M. Orbe, T. Waglund, A. Claesson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3777
- 47- K. Wallimann, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1520
- 48- J. O. Nagy, M. D. Bednarski, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3953
- 49- H. Paulsen, P. Matschulat, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 487
- 50- (a) S. Meinke, J. Thiem, *Carbohydrate Research* **2008**, *343*, 1824 (b) S. Meinke, A. Schroven, J. Thiem, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4487
- 51- (a) H. B. Tanowitz, L. V. Kirchhoff, D. Simon, S. A. Morris, L. M. Weiss, M. Wittner, *Clin. Microbiol. Rev.* **1992**, *5*, 400 (b) P. Scudder, J. P. Doom, M. Chuenkova, I. D. Manger, M. E. A. Pereira, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 9886
- 52- W. Notz, C. Hartel, B. Waldscheck, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4250
- 53- M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *208*, 7
- 54- R. Pummerer, *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2282. Pour quelques exemples voir: (a) H. D. Becker, G. J. Mikol, G. A. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3410 (b) J. A. Marshall, R. D. Royce, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 693 (c) S. L. Schreiber, C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4038
- 55- (a) S. J. Danishefsky, M. P. De Ninno, S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929 (b) B. Haag-Zeino, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1197 (c) T. Yammamoto, T. Teshima, K. Inami, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 325
- 56- W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1663
- 57- (a) G. Hirai, T. Watanabe, K. Yamaguchi, T. Miyagi, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15420 (b) T. Watanabe, G. Hirai, M. Kato, D. Hashizume, T. Miyagi, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4167 (c) M. Sodeoka, G. Hirai, T. Watanabe, T. Miyagi, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 205
- 58- (a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868 (b) D. B. Daman, D. J. Hoover, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6439 (c) S. T. Patel, J. M. Percy, R. D. Wilkes, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11327 (d) B. Werschkun, J. Thiem, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 569
- 59- (a) S. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 10231 (b) S. Sonnino, L. Mauri, V. Chigorno, A. Prinetti, *Glycobiology* **2007**, *17*, 1R (c) S. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 225 (d) S. J. Yoon, K. Nakayama, T. Hikita, K. Handa, S. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 18987.
- 60- T. Kuribayashi, N. Ohkawa, S. Satoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4537

- 61- H. Tanaka, Y. Nishiura, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7124
- 62- (a) M. D. Farris, C. De Meo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1225 (b) B. N. Harris, P. P. Patel, C. P. Gobble, M. J. Stark, C. De Meo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4023
- 63- (a) S. Hanashima, Y. Ito, Y. Yamaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4215 (b) F.-F. Liang, L. Chen, G.-W. Xing, *Synlett* **2009**, 425 (c) S. Hanashima, *Trends Glycosci. Glycobiol.* **2011**, 23, 111
- 64- (a) D. Crich, W. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2387 (b) D. Crich, W. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7794 (c) D. Crich, B. Wu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4033 (d) D. Crich, C. Navuluri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3049 (e) B. Sun, H. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6035
- 65- C. H. Hsu, K. C. Chu, Y. S. Lin, J. L. Han, Y. S. Peng, C. T. Ren, C. Y. Wu, C. H. Wong, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1754
- 66- A. Noel, B. Delpech, D. Crich, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1342
- 67- Z. Y. Gu, X. T. Zhang, J. X. Zhang, G. W. Xing, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5017
- 68- J.-L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1977**, 1, 5
- 69- P. Girard, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693
- 70- G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1439
- 71- T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, 501
- 72- J. M. Concéllon, H. Rodriguez-Solla, E. Bardales, M. Huerta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775
- 73- M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1137
- 74- J. Inanaga, M. Ishikawa, Y. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1485
- 75- N. Kaltsoyannis, P. Scott, *The f-elements*, Oxford Chemistry Primers **1999**, n°76, Oxford University Press
- 76- W. J. Evans, T. S. Gummersheimer, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8999
- 77- (a) Z. Hou, Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1205 (b) Z. Hou, Y. Zhang, Y. Wakatsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 149
- 78- R. J. Enemaerker, T. Hertz, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3747
- 79- G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3132
- 80- M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4429
- 81- W. Cabri, I. Candiani, M. Colombo, L. Franzoi, A. Bedeshchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 949
- 82- G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3132
- 83- M. Hojo, H. Aihara, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3533
- 84- (a) Y. Kamochi, T. Kudo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3511 (b) J. R. Fuchs, M. L. Mitchell, M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8157. (c) F. Machrouhi, B. Hamman, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Synlett* **1996**, 633 (d) F. Machrouhi, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7183 (e) F. Machrouhi, E. Parlea, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2431 (f) F. Machrouhi, J.-L. Namy, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11111 (g) F. Machrouhi, J.-L. Namy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1315 (h) N. Miquel, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111 (i) H. Y. Kang, S. E. Song, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 937
- 85- D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, Editors, *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide: A Practical Guide*. Royal Society of Chemistry Publishing: **2010**.
- 86- (a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351 (b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321 (c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307 (d) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745 (e) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7140 (f) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, 32, 607
- 87- P. de Pouilly, A. Chénéidé, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8065

- 88- A. De Mesmaecker, P. Hoffman, B. Ernst, P. Hug, T. Winkler, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6307
- 89- S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Angew Chem Int Ed. Engl.* **1996**, 35, 2671
- 90- D. Mazéas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1383
- 91- G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7054
- 92- A. Chénédé, E. Perrin, E. D. Rekaï, P. Sinaÿ, *Synlett* **1994**, 420
- 93- P. de Pouilly, B. Vauzeilles, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1991**, 313, 1391
- 94- O. Jarreton, T. Skrydstrup, J.-F. Espinosa, J. Jiménez-Barbero, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430
- 95- M. Miquel, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4111
- 96- (a) D. Mazéas, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 909 (b) T. Skrydstrup, D. Mazéas, M. El-Mouchir, G. Doisneau, C. Riche, A. Ciaroni, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1342 (c) T. Skrydstrup, O. Jarreton, D. Mazéas, D. Urban, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 655 (d) O. Jarreton, T. Skrydstrup, J. F. Espinosa, J. Jiménez-Barbero, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430 (e) D. Urban, T. Skrydstrup, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1996**, 1883 (f) L. Andersen, L. M. Mikkelsen, J.-M. Beau, T. Skrydstrup, *Synlett* **1998**, 1393 (g) S. Palmier, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1097
- 97- E. Frankland, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171
- 98- S. Reformatsky, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 1210
- 99- V. Grignard, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1900**, 130, 1322
- 100- P. Barbier, *C. R. Acad. Sci. Paris* **1899**, 128, 110
- 101- F. Orsini, G. Sello, *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, Pour des accepteurs de Michael voir : 111-135 A. Sheppard, M. J. Miller, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2519
- 102- (a) B. B. Shankar, M. P. Kirkup, S. W. McCombie, J. W. Clader, A. K. Ganguly, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4095 (b) D. Basavaiah, T. K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3417
- 103- (a) Y. Ito, A. Sasaki, K. Tamoto, M. Sunagawa, S. Terashima, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2801 (b) Y. Kobayashi, Y. Ito, S. Terashima, *Tetrahedron* **1992**, 48, 55 (c) S. Fuzukawa, H. Matsuzawa, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702 (d) S. Fuzukawa, M. Tatsuzawa, K. Hirano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6899
- 104- (a) M. Seki, K. Kondo, T. Iwasaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2851 (b) K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda, T. Yamanaka, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1096 (c) K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda, T. Yamanaka, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2877 (d) D. K. Pyun, W. J. Jeong, H. J. Hung, J. H. Kim, J. S. Lee, C. H. Lee, B. J. Kim, *Synlett* **2001**, 1950
- 105- Quelques revues : (a) R. Ocampo, W. R. Dolbier, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325 (b) C. J. Li, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643 (c) Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571
- 106- (a) J. Podlech, T. C. Maier, *Synthesis* **2003**, 633
- 107- C. Peppe, R. P. das Chagas, *Synlett* **2006**, 605 (b) S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* **2004**, 4475 (c) S. A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10408
- 108- (a) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991 (b) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1, 1
- 109- R. Wittenberg, C. Beier, G. Drager, G. Jas, C. Jasper, H. Monenschein, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4454
- 110- G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135

- 111- (a) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 745 (b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307 (c) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3321 (d) T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 345 (e) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29
- 112- I. M. Rudkin, L. C. Miller, D. J. Procter, *Organomet. Chem.* **2008**, 34, 19
- 113- P. Girard, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 108, 2693
- 114- D. J. Edmons, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3371
- 115- M. Ricci, P. Blakskjaer, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12413
- 116- R. I. Vlahov, P. I. Vlahova, R. J. Linhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1480
- 117- Y. Du, R. J. Linhardt, *Carbohydr. Res.* **1998**, 308, 161
- 118- Y. Du, T. Polat, R. J. Linhardt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5007
- 119- (a) T. Polat, Y. Du, R. J. Linhardt, *Synlett* **1998**, 1195 (b) M. Koketsu, B. Kuberan, R. J. Linhardt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3361
- 120- S. N. Baytas, Q. Wang, N. A. Karst, J. S. Dordick, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6900
- 121- (a) H. E. Zimmerman, L. W. Linder, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1637 (b) D. Crich, L. M. L. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1897
- 122- (a) X. Yuan, D. K. Ress, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3085 (b) J. H. Kim, F. Huang, M. Ly, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9497 (c) D. K. Ress, S. N. Baytas, Q. Wang, E. M. Munoz, K. Tokuzoki, H. Tomiyama, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8197
- 123- Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5209
- 124- B. Kuberan, S. A. Sikkander, H. Tomiyama, R. J. Linhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2073
- 125- (a) C. A. King, F. K. Stevenson, *Chem. Ind.* **1997**, 266 (b) T. Toyokuni, A. K. Singhal, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 231
- 126- A. Malapelle, Z. Abdallah, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6016
- 127- K. Kusuda, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2945
- 128- (a) E. J. Enholm, S. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6069 (b) E. J. Enholm, S. Jiang, K. Aboud, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4061
- 129- F. McKerlie, I. M. Rudkin, G. Wynne, D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2805
- 130- Thèse de doctorat A. Malapelle, **2006**, Université Paris-Sud, Orsay
- 131- C. Papin, G. Doisneau, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 53
- 132- (a) D. Urban, T. Skrydstrup, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1996**, 1883 (b) D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2507
- 133- D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1998**, 955
- 134- P. Blakskjaer, A. Gravila, L. Andersen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9091
- 135- P. Blakskjaer, B. Hoj, D. Riber, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4030
- 136- R. Kunh, P. Lutz, D. L. Mc Donald, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 611
- 137- P. S. Ramamoorthy, J. Gervay, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7801
- 138- T. Shioiri, K. Ninomiya, S.-I. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6203
- 139- J. Haverkamp, T. Spoomaker, L. Dorlan, J. F. G. Vliegenthart, R. Schauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4851
- 140- O. Kanie, M. Kiso, A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 501
- 141- Pour quelques exemples d'additions d'organométalliques sur la 4-*tert*butylcyclohexanone voir :
 (a) N. Idriss, M. Perry, Y. Maroni-Barnaud, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 45, 4447 (b) M. Mladenova, B. Blagoev, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2157 (c) M. T. Reetz, H. Haning, S. Stanchev, *Tetrahedron*

- Lett.* **1992**, 33, 6963 (d) W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3860 (e) E. C. Ashby, S. H. Yu, P. V. Roling, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1918 (f) T. L. Macdonald, W. Clark Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5280 (g) H. Yamamoto, K. Maruoka, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 21 (h) K. Maruoka, T. Itoh, M. Sakurai, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3588 (i) M. Cherest, *Tetrahedron* **1979**, 36, 1593
- 142- Y. Maroni-Barnaud, M. C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3129
- 143- M. Bellassoued, F. Dardoize, F. Gaudemar-Bardone, M. Gaudemar, N. Goasdoue, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2713
- 144- S. Hanessian, C. Girard, *Synlett* **1994**, 863
- 145- M. Sannigrahi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007 (b) S. I. Awan, D. B. Werz, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1846
- 146- Pour quelques exemples voir: (a) W. Elger, S. Beier, K. Pollow, R. Garfield, S. Q. Shi, A. Hillisch, *Steroids* **2003**, 68, 891 (b) B. Bister, D. Bischoff, M. Strobele, J. Riedlinger, A. Reicke, F. Wolter, A. T. Bull, H. Zahner, H. P. Fielder, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2574 (c) J. Riedlinger, A. Riecke, H. Zahner, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Süßmuth, H. P. Fielder, *J. Antibiot.* **2004**, 57, 271
- 147- (a) A. J. Rapkin, S. A. Winer, *Expert Opin. Pharmacother.* **2007**, 8, 989 (b) R. B. Machado, L. de Melo Pompei, A. G. Giribela, C. G. Giribela, *Women's Health* **2011**, 7, 19
- 148- L. Barriault, D. H. Deon, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1925
- 149- C. H. Heathcock, T. W. Vongeldern, *Heterocycles* **1987**, 25, 75
- 150- P. Liu, S. Hong, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7562
- 151- (a) T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8773 (b) T. Taniguchi, G. Tanabe, O. Muraoka, H. Ishibashi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 197
- 152- Pour une revue voir : A. Bartoli, F. Rodier, L. Commeiras, J.-L. Parrain, G. Chouraqui, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 763
- 153- (a) L. A. Paquette, M. J. Kinney, U. Dullweber, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1713 (b) P. R. Sridhar, K. Seshadri, G. M. Reddy, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 756 (c) M. Bouladakis-Arapinis, C. Lescot, L. Micouin, T. Lecourt, *Synlett* **2013**, 24, 2477
- 154- D. Zhang, D. Ye, E. Feng, J. Wang, J. Shi, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3552
- 155- Pour quelques exemples voir: (a) S. J. Danishefsky, K. Koseki, D. A. Griffith, J. Gervay, J. M. Peterson, F. E. McDonald, T. Oriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8331 (b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C.-H. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 870 (c) M. Numata, M. Sugimoto, S. Shibayama, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1988**, 174, 73
- 156- J. Gervay, J. M. Peterson, O. Oriyama, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5465
- 157- J. Gervay, P. S. Ramamoorthy, N. N. Mamuya, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11039
- 158- J. Tadanier, C.-M. Lee, J. Hengeveld, W. Jr. Rosenbrook, D. Whittern, N. Wideburg, *Carbohydr. Res.* **1990**, 201, 209
- 159- Pour des réactions de Reformatsky promues par SmI₂ voir : J.-L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693 ; Pour des versions intramoléculaires voir : (a) G. A. Molander, J. B. Etter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6556 (b) G. A. Molander, J. B. Etter, L. S. Haring, P.-J. Thorel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8036 (c) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3889 (d) J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Handa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6371.

- 160- L. A. McAllister, R. A. McCormick, K. M. James, S. Brand, N. Willets, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1032
- 161- R. Kunh, P. Lutz, D. L. McDonald, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 611
- 162- A. Marra, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 35. Pour quelques exemples voir : (a) J. N. Watson, D. Indurugalla, L. L. Cheng, A. A. Narine, A. J. Bennet, *Biochemistry* **2006**, *45*, 13264 (b) K. Ikeda, K. Miyamoto, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7431 (c) K. Hosoguchi, T. Maeda, J.-I. Furukawa, Y. Shinohara, H. Hinou, M. Sekiguchi, H. Togame, H. Takemoto, H. Kondo, S.-I. Nishimura, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5607
- 163- (a) C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3838 (b) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936
- 164- R. Roy, C. A. Laferrière, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 2045
- 165- A. M. Shpirt, L. O. Kononov, V. I. Torgov, V. N. Shibaev, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 717
- 166- S. Cao, J. Meunier, F. O. Anderson, M. Letellier, R. Roy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2303
- 167- F. Elsinger, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **1960**, *43*, 113. Pour quelques exemples voir : (a) C. T. Ren, C. S. Chen, S.-H. Wu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1376 (b) S. Hanashima, S. Akai, K.-I. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5111
- 168- (a) J. McMurry, *Org. React.* **1976**, *24*, 187 (b) Kononov, L. O. Shpirt, A. M. Ito, Y. Ogawa, T. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 1442
- 169- H. Kunz, H. Waldmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 638
- 170- H. Kunz, H. Waldmann, U. Klinkhammer, *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 1868
- 171- T. Kuhnt, Stage de Master 2, **2010**, Université Orsay Paris Sud
- 172- L. O. Kononov, D. A. Volodin, G. Magnusson, *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 1434
- 173- J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813
- 174- (a) L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553 (b) G. Nieddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synthesis* **2008**, *24*, 3937
- 175- (a) H. Finkelstein, *Ber.* **1910**, *43*, 1528 (b) J. M. Heemstra, S. A. Kerrigan, D. R. Doerge, W. G. Helfferich, W. A. Boulanger, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5441
- 176- M. Sefkow, H. Kaatz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6561
- 177- J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, *52*, 1989
- 178- T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, H. Aoyama, T. Ohmae, M. Endo, M. Suzuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1289
- 179- M. A. Sierra, M. Rodriguez-Fernandez, M. J. Mancheno, L. Casarrubios, M. Gomez-Gallego, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9592
- 180- (a) T. Tabuchi, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3889 (b) J. Inanaga, Y. Yokomaya, Y. Handa, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6371
- 181- M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1611
- 182- (a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwaware, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-I. Tani, E. Hasegawa, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *1*, 121 (b) I. Shiina, H. Iwaware, H. Sakoh, Y.-I. Tani, E. Hasegawa, K. Saitoh, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1997**, 1139
- 183- G. A. Molander, G. A. Brown, I. Storch de Gracia, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3459
- 184- G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7216
- 185- (a) P. D. Bartlett, P. N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4273 (b) S. Sano, Y. Kuroda, K. Saito, Y. Ose, Y. Nagao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881

- 186- D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155
- 187- P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *Org. Synth.* **1990**, 69, 212
- 188- (a) M. Audry, C. Jeanneau, A. Imberty, A. Harduin-Lepers, P. Delannoy, C. Breton, *Glycobiology* **2011**, 21, 716 (b) R. M. Mizanur, N. L. Pohl, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, 80, 757 (c) Y. Li, X. Chen, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, 94, 887
- 189- (a) F. D. Olio, N. Malagolini, G. di Stefano, F. Minni, D. Marrano, F. Serafini-Cessi, *Int. J. Cancer* **1989**, 44, 434 (b) J. Burchell, R. Poulsom, A. Hanby, C. Whitehouse, L. Cooper, H. Clausen, D. Miles, J. Taylor-Papadimitriou, *Glycobiology* **1999**, 9, 1307 (c) A. Harduin-Lepers, M. A. Krzewinski-Recchi, M. Hebbbar, B. Samyn-Petit, V. Vallejo-Ruiz, S. Julien, J. P. Peyrat, P. Delannoy, *Recent Res. Dev. Cancer* **2001**, 3, 111 (d) M ; Fukuda, *Glycobiology* **1991**, 1, 347 (e) N.-W. Lo, J. W. Dennis, J. T. Y. Lau, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, 264, 619
- 190- L. Daniel, J. Trouillas, W. Renaud, P. Chevallier, J. Gouvernet, G. Rougon, D. Figarella-Branger, *Cancer Res.* **2000**, 60, 80
- 191- (a) J. W. Dennis, M. Granovsky, C. Warren, *Bioassays* **1999**, 21, 412 (b) P. Sillanaukee, M. Pönniö, I. P. Jääskeläinen, *Eur. J. Clin. Invest.* **1999**, 29, 413
- 192 (a) T. Angata, A. Varki, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 439 (b) E. Vimr, L. Lichtensteiger, *Trends Microbiol.* **2002**, 10, 254
- 193 (a) X. Wang, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 32 (b) K. Jung, R. Schworer, R. R. Schmidt, *Trends Glycosci. Glyc.* **2003**, 15, 275
- 194- W. D. Klohs, R. J. Bernacki, W. Korytuyk, *Cancer Res.* **1987**, 39, 1231
- 195- (a) H. J. Gross, R. Brossmer, *Eur. J. Biochem.* **1988**, 177, 583 (b) H. S. Conradt, A. Bünsch, R. Brossmer, *FEBS Lett.* **1984**, 295 (c) H. J. Bross, R. Brossmer, *Glycoconjugate J.* **1995**, 12, 739
- 196- B. Müller, T. J. Martin, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 509
- 197- S. B. Cohen, R. L. Halcomb, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6145
- 198- I. Kijima-Suda, Y. Miyamoto, S. Toyoshima, M. Itoh, T. Osawa, *Cancer Res.* **1986**, 46, 858
- 199- C. Schaub, B. Müller, R. R. Schmidt, *Glycoconjugate Journal* **1998**, 15, 345
- 200- (a) M. Bruner, B. A. Horenstein, *Biochemistry* **2000**, 39, 2261 (b) B. A. Horenstein, M. Bruner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1357 (c) B. A. Horenstein, M. Bruner, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10371
- 201- (a) B. Müller, C. Schaub, R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2893 (b) R. Schwörer, R. R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1632 (c) H. Sun, J. Yang, K. E. Amaral, B. A. Horenstein, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2451
- 202- H. Hinou, X.-L. Sun, Y. Ito, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5602
- 203- (a) M. Imamura, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1996**, 1087 (b) M. Izumi, K. Wada, H. Yuasa, H. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8817
- 204- R. Kuhn, R. Brosmmer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 624, 137
- 205- W. Robien, W. Schmid, E. Zbiral, *Carbohydr. Res.* **1985**, 141, 21
- 206- V. A. Derevitskaya, V. M. Kalinevich, N. K. Kochetkov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1966**, 169, 1087
- 207- A. Y. Khorlin, I. M. Privalova, *Khim. Prir. Soedin* **1967**, 3, 191
- 208- K. Furuhashi, S. Sato, K. Anazawa, M. Goto, H. Takayanagi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3609
- 209- S. Sato, K. Furuhashi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 4678

- 210- N. Sugiyama, K. Sugai, N. Yamada, M. Goto, C. Ban, K. Furuhata, H. Takayanagi, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1147
- 211- R. Colombo, M. Anastasia, P. Rota, P. Allevi, *Chem. Commun.* **2008**, 5517
- 212- P. Allevi, P. Rota, R. Scaringi, R. Colombo, M. Anastasia, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5542
- 213- L. A. Duffy, H. Matsubara, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1136
- 214- A. Yoshida, T. Hanamoto, J. Inanaga, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1777
- 215- S. Médégar, F. Hélicon, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4715
- 216- Thèse de doctorat de T. Xuan-Le, **2014**, Université Paris Sud, Orsay
- 217- Pour quelques exemples voir : (a) H. Bernsmann, B. Hungerhoff, R. Fechner, R. Fröhlich, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1721 (b) J. S. Lee, P. L. Fuchs, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2247 (c) P. Fischer, M. Gruner, A. Jäger, O. Kataeva, P. Metz, *Chem. Eur. J.* **2001**, 17, 13334
- 218- (a) A. O. Stewart, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4289 (b) H. B. Mereyala, G. V. Reddy, *Tetrahedron* **1991**, 47, 6435 (c) D. Craig, V. Ranjit, N. Munasinghe, J. P. Tierney, A. J. P. White, D. J. Williams, C. Williamson, *Tetrahedron* **1999**, 55, 15025
- 219- (a) R. R. Schmidt, M. Stumpp, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1249 (b) O. Jarreton, T. Skrydstrup, J.-F. Espinosa, J. Jiménez-Barbero, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 430
- 220- (a) T. Tanaka, T. Matsumoto, M. Noguchi, A. Kobayashi, S.-I. Shoda, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 458 (b) T. Tanaka, W. C. Huang, M. Noguchi, A. Kobayashi, S.-I. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2154 (c) N. Yoshida, M. Noguchi, T. Tanaka, T. Matsumoto, N. Aida, M. Ishihara, A. Kobayashi, S.-I. Shoda, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 1876
- 221- D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1575
- 222- G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135

Experimental part

Experimental part

A. Generality

A.1. Reagents and solvents

All reactions were performed using anhydrous solvents obtained by purification on a Innovative Technology Inc. PureSolv column, except methanol and DMF which were dried over respectively 3Å and 4 Å molecular sieves. Toluene was directly used anhydrous grade from Sigma-Aldrich and THF was distilled over sodium and benzophenone.

Most of the reagents were used without other purification except those mentioned. Triethylamine, and pyridine were distilled over KOH. Molecular sieves 4Å was activated before utilisation by heating at 200°C overnight. All sensitive reactions were performed under argon atmosphere.

A.2. Chromatography technologies

Reactions were monitored by TLC. Thin layer chromatography is performed on an aluminum foil coated with a thin layer of silica gel (Merck® 60 F₂₅₄). Usual methods for revelation were employed : ultraviolet light (wavelength of 254 nm or 365 nm) or specific coloration reagents (orcinol, sulfuric acid, potassium permanganate, phosphomolybdic acid).

Silica gel SDS 60 ACC 35-70 µm was used for flash column chromatography. Some compounds were purified by flash chromatography on silica gel using Combiflash® companion system (pressure: 300 mbar) with a Teledyne Isco apparatus.

A.3. Analysis instrumentation

NMR spectra were recorded on Bruker DPX 250, DRX 300, AV 360 and DRX 400 machines with tetramethylsilane (TMS) as internal standard. Compounds were dissolved in chloroform-d (CDCl_3), sometimes in methanol-d (MeOD) or methanol-d₄ (CD_3OD). For ^1H NMR, spectroscopic data are given in ppm. Coupling constant, denoted J, are given on Hertz. Multiplicity are abbreviated : singlet (s), broad singlet (brs), doublet (d), doublet of doublet (dd), doublet of doublet of doublet (ddd), triplet (t), doublet of triplet (dt), doublet of doublet of triplet (ddt), quartet (q), doublet of quartet (qd), quintet (quint.), multiplet (m).

For ^{13}C NMR, chemical shift are also expressed in ppm and the central signal of CDCl_3 was used as internal standard ($\delta = 77.0$ ppm).

Two-dimensional NMR spectra (COSY, TOCSY, HSQC, HMBC and NOE) provided more information for structure characterization of C-glycosyl analogs of sialic acid.

Low and high-resolution mass spectra (positive mode ESI) were recorded respectively on Thermo Scientific TSQ and Bruker Daltonics MicrOTOF-QII mass spectrometers. Chemical ionization (CI) was performed by direct introduction on a Thermo Scientific DSQ mass spectrometer.

Melting points were determined in capillary tubes with a Stuart melting point apparatus SMP and are uncorrected.

Optical rotation were measured in a 10 cm cell using a Perkin Elmer 341 polarimeter at 589nm.

B. General procedures

Preparation of 0.1M samarium diiodide solution in THF

To 1,2-diiodoethane (282 mg, 1.00 mmol) in a dry flask under argon was added samarium powder (188 mg, 1.25 mmol) at room temperature and the vessel was protected from light with an aluminium foil. After 5 minutes freshly distilled THF (10.0 mL) was added and the mixture was stirred for at least 5 hours at room temperature to afford a deep-blue solution.

General procedure A : SmI₂ promoted coupling reaction with carbonyl compounds

Conditions I : intermolecular version

The SmI₂ promoted coupling reactions were performed under argon at room temperature under Barbier's conditions. A 0.1M THF solution of SmI₂ (3.0 eq) was added to a stirred solution of sialic acid derivative (1.0 eq) and the carbonyl compound (2.0 eq) in THF at room temperature (blue solution). After stirring until discoloration (yellow solution), saturated aqueous NH₄Cl solution and dichloromethane were added to the reaction mixture. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted twice with DCM. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography to afford the title compound.

Conditions II : intramolecular version

The SmI₂ promoted coupling reactions were performed under argon at room temperature under Barbier's conditions. A 0.1M THF solution of SmI₂ (3.0 eq or 5.0 eq) was added to a stirred solution of sialic acid derivative (1.0 eq) in THF at room temperature (blue solution). After stirring until discoloration (yellow solution), saturated aqueous NH₄Cl solution and DCM were added to the reaction mixture. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted twice with DCM. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography to afford the title compound.

General procedure B : Amidation reactions

Conditions I : *using BOP and HOBt as coupling reagents*

To a stirred solution of carboxylic acid derivative (1.0 eq) in DCM/DMF (v/v : 4/1; 8.0 mL/mmol) were successively added BOP reagent (1.1 eq), HOBt (1.1 eq), DIPEA (4.0 eq), and the amine (1.5 eq). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, water and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford the expected amide.

Conditions II : *using DPPA as coupling reagent*

To a solution of carboxylic acid derivative (1.0 eq) in DMF (9.0 mL/mmol) were successively added the corresponding amine (3.0 eq) and triethylamine (1.2 eq). The solution was then cooled to 0°C and DPPA (1.2 eq) was finally added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and the crude material was dissolved in DCM and washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The mixture was purified using flash chromatography (toluene/acetone) to afford the expected amide.

General procedure C : Esterification reaction

Conditions I : *using MNST as coupling reagent*

N-methylimidazole (3.3 eq) was added to a solution of sialic acid derivative (1.0 eq) in DCM (20.0 mL/mmol) under argon and the reaction mixture was transferred to another flask containing MNST (1.5 eq). Alcohol (1.5 eq) was finally added to the reaction and the solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and poured into ice. The organic phase was successively washed twice with an aqueous solution of 0.5N HCl, with a cold saturated aqueous NaHCO₃ solution and finally with cold water. Each aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (DCM/methanol) to afford the ester.

Conditions II : *using DCC and DMAP as coupling reagents*

To a stirred solution of sialic acid derivative (1.0 eq) in DCM (20 mL/mmol) was added DCC (1.5 eq) followed by DMAP (3.0 eq). After 20 minutes the alcohol (2.5 to 4.0 eq) was added to the mixture and the reaction was stirred overnight at room temperature. The mixture was filtered on a pad of celite. The filtrate was then washed with a saturated aqueous NaHCO₃

solution, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified using flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford the desired ester.

Conditions III : using Yamaguchi's reagent

To a stirred solution of sialic acid derivative (1.0 eq) in DCM (20.0 mL/mmol) under argon were successively added 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (1.5 to 2.0 eq) and triethylamine (1.5 to 2.0 eq). After 1h the mixture was added to a solution of the corresponding alcohol (2.0 to 6.0 eq) and DMAP (2.0 eq) in DCM (1.0 mL/mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then washed twice with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (cyclohexane/EtOAc or toluene/acetone) to afford the desired ester.

Conditions IV : using diphosphorylazide reagent

To a stirred solution of sialic acid derivative (1.0 eq) in DMF (10.0 mL/mmol) at 0°C were added diphenylphosphorylazide (1.2 eq) and triethylamine (1.2 eq). The resulting solution was stirred for 4h at room temperature. After this time the reaction mixture was washed twice with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (cyclohexane/EtOAc) affording the desired ester.

General procedure D : Synthesis of ketoalcohols

Ketoalcohol **201**, **202** and **203** were prepared starting from aldehyde **197**.²²³

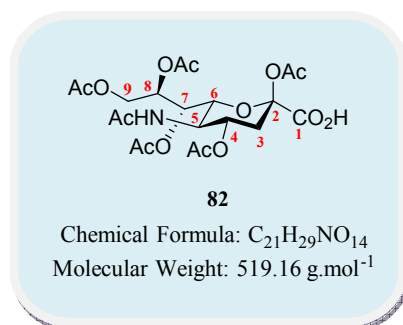
To a solution of aldehyde **197** (1.0 eq) dissolved in freshly distilled THF (2.5 mL/mmol) under argon at 0°C was added the corresponding organomagnesium reagent (1.2 eq) in a THF or ether solution (2M). The resulting solution was stirred at 0°C for 3h. After this period, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with DCM, then combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was engaged in the next steps without further purification. To a solution of alcohols **198-200** (1.0 eq) in a mixture of DCM (10.0 mL/mmol) and aqueous solution of NaHCO₃ (5.0 mL/mmol) was then added potassium bromide (1.0 eq) and a solution of TEMPO in DCM (0.08 eq). The resulting solution was

²²³ (a) P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388 (b) E. J. Corey, J. William Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2650

cooled to 0°C and an aqueous solution of NaOCl (w/w: : 4.00-4.99%, 1.0 eq) was added to the mixture. The initially colorless solution turned to orange/yellow and was stirred at 0°C until the solution became limpid. The reaction mixture was neutralized by an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding ketones. A 1.0M THF solution of TBAF (1.5 eq) was added to a stirred solution of Ketones **X-Y** (1.0 eq) in THF (10.0 mL/mmol) at 0°C. The resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃, and the aqueous layer was twice extracted with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/ether , 1% Et₃N) to afford the ketoalcohols **198-200**.

C. Experimental part of chapter II

5-Acetamido-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-non-2- ulopyranosonic acid



Procedure:

To a suspension of Neu5Ac (2.00 g, 6.47 mmol, 1.0 eq) in pyridine (24.0 mL) was added acetic anhydride (12.2 mL, 129 mmol, 20 eq) and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated and the resulting traces of pyridine were eliminated by co-evaporation with toluene. Compound **82** was obtained as a white powder (3.99 g, quantitative) and was used without further purification.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{21}H_{29}NO_{14}Na$: 542.1486, found : 542.1492

NMR 1H ($CDCl_3$, 360MHz)

δ (ppm) 5.50 (d, $J_{NH,H5} = 9.7 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.39 (dd, $J_{H7,H8} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.29 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.5 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.12 (ddd, $J_{H8,H9b} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{H8,H7} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.52 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.20-4.08 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.59 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 13.3 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.15, 2.14, 2.06, 2.02 (s, 5x3H, 5OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc), 1.87 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 13.3 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax)

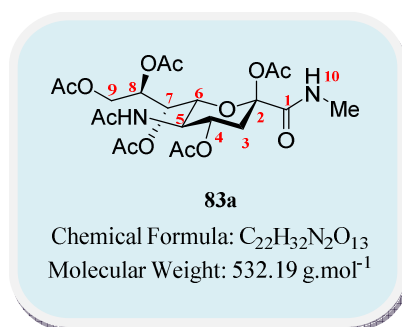
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 90MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.9, 170.7, 170.2, 169.9, 169.7 (7C, 7CO), 96.8 (C-2), 72.7 (C-6), 71.4 (C-8), 68.7 (C-4), 68.0 (C-7), 62.1 (C-9), 49.5 (C-5), 36.2 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -34.7$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

m.p. = 101°C

Methyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-β-D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide



Procedure:

Prepared according to general **procedure B, conditions I**, from carboxylic acid **82** (500 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq), BOP reagent (508 mg, 1.15 mmol, 1.2 eq), HOBt (155 mg, 1.15 mmol, 1.2 eq), methylamine (90.0 mg, 2.88 mmol, 3.0 eq) and DIPEA (0.67 mL, 3.84 mmol, 4.0 eq) in DCM/DMF (8.0 mL/2.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 3/7) to afford **83a** as a white powder (356 mg, 69%).

Prepared according to general **procedure B, conditions II**, from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), DPPA (159 μL, 0.69 mmol, 1.2 eq), methylamine (53.0 mg, 1.70 mmol, 3.0 eq) and triethylamine (96 μL, 0.69 mmol, 1.2 eq) in DMF (5.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **83a** as a white powder (205 mg, 67%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₂H₃₂N₂O₁₃Na : 555.1802, found : 555.1810

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 6.69 (q, J_{NH10,Me} = 5.0 Hz, 1H, NH-10), 5.36-5.32 (m, 2H, H-7, NHAc), 5.29 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.2 Hz, J_{H4,H5} = 9.9 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.0 Hz, 1H, H-4), 5.07 (ddd, J_{H8,H7} = 5.9 Hz, J_{H8,H9b} = 5.9 Hz, J_{H8,H9a} = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.44 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.2 Hz, J_{H9a,H8} = 2.5 Hz, 1H, H-9a), 4.14-4.03 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.88 (d, J_{Me,NH10} = 5.0 Hz, 3H, Me), 2.63 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.3 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.0 Hz, 1H, H-3eq), 2.15, 2.12, 2.07, 2.06, 2.03 (s, 5x3H, 5OAc), 1.90 (s, 3H, NHAc), 1.85 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.3 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.2 Hz, 1H, H-3ax)

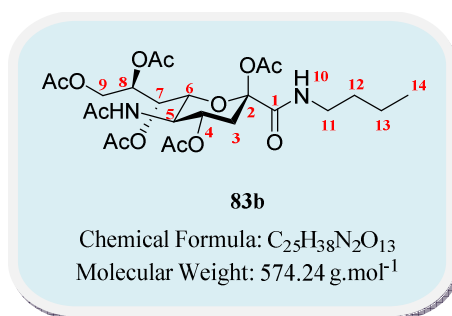
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.7, 170.3, 170.0, 167.9, 167.2 (7C, 7CO), 97.9 (C-2), 72.9 (C-6), 70.9 (C-8), 68.3 (C-4), 68.0 (C-7), 61.9 (C-9), 49.7 (C-5), 37.1 (C-3), 26.3 (Me), 23.2 (NCOCH₃), 20.7, 20.6, 21.0 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -62 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 97°C

***n*-Butyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide**



Procedure:

Prepared according to general **procedure B, conditions I**, from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), BOP reagent (281 mg, 0.63 mmol, 1.1 eq), HOBt (85.0 mg, 0.63 mmol, 1.1 eq), *n*-butylamine (85 μ L, 0.87 mmol, 1.5 eq) and DIPEA (0.40 mL, 2.32 mmol, 4.0 eq) in DCM/DMF (4.0 mL/1.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/ EtOAc : 3/7) to afford **83b** as a white powder (156 mg, 47%).

Prepared according to general **procedure B, conditions II**, from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), DPPA (159 μ L, 0.69 mmol, 1.2 eq), *n*-butylamine (171 μ L, 1.70 mmol, 3.0 eq) and triethylamine (96 μ L, 0.69 mmol, 1.2 eq) in DMF (5.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **83b** as a white powder (233 mg, 70%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₅H₃₈N₂O₁₃Na : 597.2272, found : 597.2300

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 6.65 (t, $J_{\text{NH10,H11}} = 6.0$ Hz, 1H, NH-10), 5.37 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 5.7$ Hz, $J_{\text{H7,H6}} = 2.1$ Hz, 1H, H-7), 5.34-5.26 (m, 2H, H-4, NHAc), 5.11 (ddd, $J_{\text{H8,H9b}} = 6.1$ Hz, $J_{\text{H8,H7}} = 5.7$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.9$ Hz, 1H, H-8), 4.41 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.6$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.9$ Hz, 1H, H-9a), 4.18-4.03 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 3.31 (m, 2H, H-11), 2.65 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 13.5$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 5.1$ Hz, 1H, H-3eq), 2.17, 2.14, 2.08, 2.07, 2.05 (s, 5x3H, 5OAc), 1.92 (s, 3H, NHAc), 1.88 (dd, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = 13.5$ Hz, $J_{\text{H3ax,H4}} = 11.7$ Hz, 1H, H-3ax), 1.81-1.60 (m, 2H, H-12 and/or H-13), 1.32-1.44 (m, 2H, H-12 and/or H-13), 0.95 (t, $J_{\text{H14-H13}} = 6.9$ Hz, 3H, H-14)

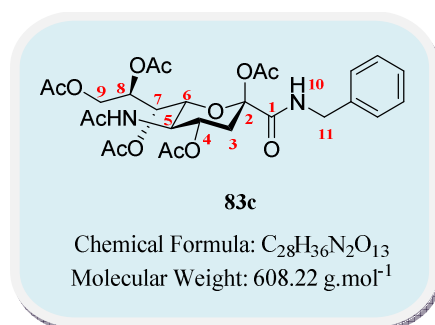
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.6, 170.2, 170.0, 167.9, 166.6 (7C, 7CO), 97.9 (C-2), 72.7 (C-6), 70.5 (C-8), 68.4 (C-4), 68.0 (C-7), 61.9 (C-9), 49.6 (C-5), 39.3 (C-11), 37.0 (C-3), 31.2 (C-12 or C-13), 23.0 (NCOCH₃), 20.9, 20.7 (5C, 5OAc), 20.0 (C-12 or C-13), 13.7 (C-14)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -51.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 68°C

Benzyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-β-D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide



Procedure:

Prepared according to general **procedure B, conditions I**, from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), BOP reagent (281 mg, 0.63 mmol, 1.1 eq), HOBT (85.0 mg, 0.63 mmol, 1.1 eq), benzylamine (95 μL , 0.87 mmol, 1.5 eq) and DIPEA (0.40 mL, 2.32 mmol, 4.0 eq) in DCM/DMF (4.0 mL/1.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/ EtOAc : 3/7) to afford **83c** as a white powder (149 mg, 42%).

Prepared according to general **procedure B, conditions II** from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), DPPA (159 μL , 0.69 mmol, 1.2 eq), benzylamine (190 μL , 1.70 mmol, 3.0 eq) and triethylamine (96 μL , 0.69 mmol, 1.2 eq) in DMF (5.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **83c** as a white powder (276 mg, 78%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{28}H_{36}N_2O_{13}Na$: 631.2115, found : 631.2129

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm) 7.42-7.35 (m, 5H, 5H-aro), 7.05 (t, $J_{\text{NH}10, \text{H}11} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, NH-10), 5.55 (d, $J_{\text{NH}-\text{H}5} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.08 (ddd, $J_{\text{H}8, \text{H}9b} = 6.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8, \text{H}7} = 5.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8, \text{H}9a} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.35-5.28 (m, 2H, H-7, H-4), 4.54 (dd, $J_{\text{H}11a-\text{H}11b} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}11a-\text{NH}10} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 4.49 (dd, $J_{\text{H}11b-\text{H}11a} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}11b-\text{NH}10} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 4.38 (dd, $J_{\text{H}9a, \text{H}9b} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9a, \text{H}8} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.17-4.09 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.66 (dd, $J_{\text{H}3eq, \text{H}3ax} = 13.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3eq, \text{H}4} = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.14, 2.07, 2.03, 2.01, 1.99 (s, 5x3H, 5OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc), 1.88 (dd, $J_{\text{H}3ax, \text{H}3eq} = 13.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3ax, \text{H}4} = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax)

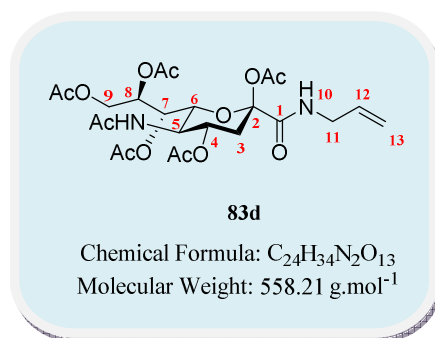
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ 171.0, 170.6, 170.4, 170.1, 170.0, 170.0, 166.7 (7C, 7CO), 137.6, 128.5, 127.5 (6C, 6Caro) 97.8 (C-2), 72.7 (C-6), 70.5 (C-8), 68.3 (C-4), 67.8 (C-7), 61.7 (C-9), 49.5 (C-5), 43.2 (C-11), 37.1 (C-3), 23.1 (NCOCH_3), 20.9-20.7 (5C, 5OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -23.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 83°C

Allyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-β-D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosamide



Procedure:

Prepared according to general **procedure B, conditions I**, from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), BOP reagent (309 mg, 0.70 mmol, 1.2 eq), HOBT (94.0 mg, 0.70 mmol, 1.2 eq), allylamine (130 μL, 1.74 mmol, 3.0 eq) and DIPEA (0.40 mL, 2.32 mmol, 4.0 eq) in DCM/DMF (4.0 mL/1.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 3/7) to afford **83d** as a white powder (151 mg, 46%).

Prepared according to general **procedure B, conditions II**, from carboxylic acid **82** (300 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq), DPPA (159 μL, 0.69 mmol, 1.2 eq), allylamine (159 μL, 1.74 mmol, 3.0 eq) and triethylamine (96 μL, 0.69 mmol, 1.2 eq) in DMF (5.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **83d** as a white powder (259 mg, 80%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₄N₂O₁₃Na : 581.1959, found : 581.1969

NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 6.78 (d, J_{NH10,H11} = 6.0 Hz, 1H, NH-10), 5.9-5.8 (m, 1H, H-12), 5.67 (d, J_{NH-H5} = 9.2 Hz, 1H, NHAc), 5.35 (dd, J_{H7,H8} = 5.6 Hz, J_{H7,H6} = 1.6 Hz, 1H, H-7), 5.24-5.33 (m, 2H, H-4, H-13a), 5.16 (m, 1H, H-13b), 5.09 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.1 Hz, J_{H8,H7} = 5.6 Hz, J_{H8,H9a} = 2.7 Hz, 1H, H-8), 4.39 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.4 Hz, J_{H9a,H8} = 2.7 Hz, 1H, H-9a), 4.06-4.02 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 3.86-3.98 (m, 2H, H-11), 2.63 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.6 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.2 Hz, 1H, H-3eq), 2.13, 2.12, 2.09, 2.06, 2.03 (s, 5x3H, 5OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc), 1.86 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.6 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.6 Hz, 1H, H-3ax)

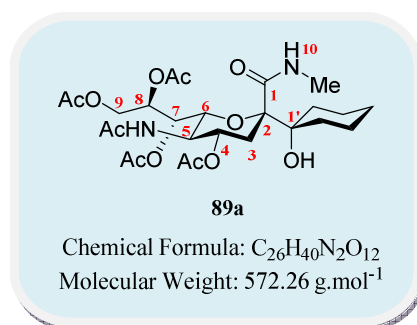
NMR ¹³C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.6, 170.4, 170.1, 169.9, 167.9, 166.6 (7C, 7CO), 133.6 (C-12), 116.3 (C-13), 97.9 (C-2), 72.9 (C-6), 70.6 (C-8), 68.3 (C-4), 68.0 (C-7), 61.9 (C-9), 49.7 (C-5), 41.7 (C-11), 37.2 (C-3), 23.2 (NCOCH₃), 20.9- 20.7 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -84.3 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 136°C

1-C-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosamide)cyclohexanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A, conditions I**, from sialic acid derivative **83a** (60.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), cyclohexanone (23 μ L, 0.23 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (3.4 mL, 0.34 mmol, 3.0 eq). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **89a** as a white powder (42.0 mg, 64%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₆H₄₀N₂O₁₂Na : 595.2479, found : 595.2467

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 6.92-6.88 (m, 1H, NH-10), 5.44 (d, $J_{\text{NH-H5}} = 9.6$ Hz, 1H, NHAc), 5.40 (ddd, $J_{\text{H8,H9b}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H8,H7}} = 6.0$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.4$ Hz, 1H, H-8), 5.18 (dd, $J_{\text{H7-H8}} = 6.0$ Hz, $J_{\text{H7-H6}} = 1.6$ Hz, 1H, H-7), 4.91 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 10.7$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.6$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.6$ Hz, 1H, H-4), 4.60 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.4$ Hz, 1H, H-9a), 4.01-3.91 (m, 2H, H-9b, H-5), 3.71 (dd, $J_{\text{H6-H5}} = 10.4$ Hz, $J_{\text{H6-H7}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 2.83 (d, $J_{\text{Me,NH10}} = 4.8$ Hz, 3H, Me), 2.73 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 12.8$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.6$ Hz, 1H, H-3eq), 2.16, 2.14, 2.06, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.92 (dd, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = 12.8$ Hz, $J_{\text{H3ax,H4}} = 10.7$ Hz, 1H, H-3ax), 1.92 (s, 3H, NHAc), 1.7-1.5 (m, 8H, CH₂-cyclohexyl), 1.30-1.22 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl)

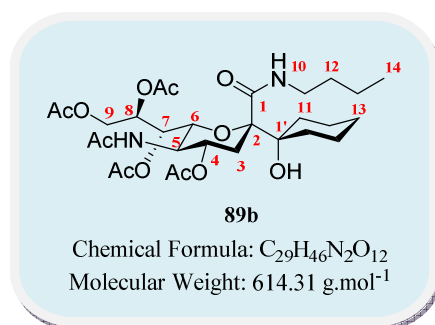
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 171.3, 171.3, 171.2, 170.6, 170.4, 170.0 (6C, 6CO), 86.7 (C-2), 75.0 (C-1'), 74.6 (C-6), 70.5 (C-8), 70.0 (C-4), 68.9 (C-7), 63.2 (C-9), 50.1 (C-5), 31.6 (CH₂-cyclohexyl), 31.6 (C-3), 31.2 (CH₂-cyclohexyl), 26.4 (Me), 25.6 (CH₂-cyclohexyl), 23.1 (NCOCH₃), 21.5, 21.4 (2C, CH₂-cyclohexyl), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 1.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 91°C

1-C-(*n*-Butyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosamide)cyclohexanol



Procedure :

Prepared according to general **procedure A, conditions I**, from sialic acid derivative **83b** (70.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), cyclohexanone (25 μ L, 0.24 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (3.70 mL, 0.37 mmol, 3.0 eq). The resulting solution was stirred for 16h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **89b** as a white powder (57.0 mg, 76%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₉H₄₆N₂O₁₂Na : 637.2948, found : 637.2966

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 6.90 (t, J_{NH10-H11} = 5.6 Hz, 1H, NH-10), 5.43 (d, J_{NH-H5} = 9.6 Hz, 1H, NHAc), 5.34 (ddd, J_{H8,H9b} = 7.9 Hz, J_{H8,H7} = 4.8 Hz, J_{H8,H9a} = 2.0 Hz, 1H, H-8), 5.20 (dd, J_{H7-H8} = 4.8 Hz, J_{H7-H6} = 1.2 Hz, 1H, H-7), 4.91 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.3 Hz, J_{H4,H5} = 11.1 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.4 Hz, 1H, H-4), 4.65 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.4 Hz, J_{H9a,H8} = 2.0 Hz, 1H, H-9a), 3.99-3.90 (m, 2H, H-9b, H-5), 3.75 (dd, J_{H6-H5} = 10.4 Hz, J_{H6-H7} = 1.2 Hz, 1H, H-6), 3.34 (m, 1H, H-11a), 3.17 (m, 1H, H-11b), 2.70 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.4 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.4 Hz, 1H, H-3eq), 2.43 (s, 1H, OH), 2.14, 2.12, 2.05, 2.00 (s, 4x3H, 4OAc), 1.91 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 12.4 Hz, J_{H3ax-H4} = 11.3 Hz, 1H, H-3ax), 1.87 (s, 3H, NHAc), 1.70-1.47 (m, 10H, H-12 or H-13, CH₂-cyclohexyl), 1.40-1.28 (m, 4H, H-12 or H-13, CH₂-cyclohexyl), 0.93 (t, J_{H14,H13} = 7.2 Hz, 3H, H-14)

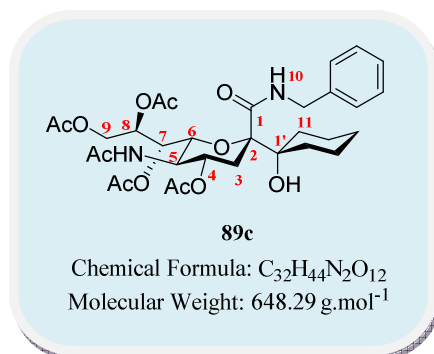
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 171.4, 171.2, 171.0, 170.4, 170.0, 169.6 (6C, 6CO), 86.7 (C-2), 75.0 (C-1'), 74.9 (C-6), 71.0 (C-8), 70.1 (C-4), 69.2 (C-7), 63.2 (C-9), 50.1 (C-5), 39.6 (C-11), 31.7 (C-12 or C-13 or CH₂-cyclohexyl), 31.5 (C-3), 31.4 (2C, C-12 and/or C-13 and/or CH₂-cyclohexyl), 31.3 (C-12 or C-13 or CH₂-cyclohexyl), 23.1 (NCOCH₃), 21.5 (C-12 or C-13 or CH₂-cyclohexyl), 21.3 (C-12 or C-13 or CH₂-cyclohexyl), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc), 20.2 (C-12 or C-13 or CH₂-cyclohexyl), 13.7 (C-14)

[α]_D²⁸ = 3.0 (*c* = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 85°C

1-C-(Benzyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)cyclohexanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A, conditions I**, from sialic acid derivative **83c** (70.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), cyclohexanone (24 μ L, 0.23 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (3.50 mL, 0.35 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 16h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **89c** as a white powder (51.0 mg, 69%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₂H₄₄N₂O₁₂Na : 671.2792, found : 671.2806

NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 7.35-7.31 (m, 6H, 5H-aro, NH-10), 5.34 (d, $J_{\text{NH-H5}} = 10.0$ Hz, 1H, NHAc), 5.28 (ddd, $J_{\text{H8,H9b}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H8,H7}} = 4.9$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.4$ Hz, 1H, H-8), 5.17 (d, $J_{\text{H7-H8}} = 4.9$ Hz, 1H, H-7), 4.94 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.2$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 11.0$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.1$ Hz, 1H, H-4), 4.61 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.4$ Hz, 1H, H-9a), 4.46 (d, $J_{\text{H11,H10}} = 6$ Hz, 2H, H-11), 4.00-3.89 (m, 2H, H-9b, H-5), 3.73 (d, $J_{\text{H6-H5}} = 10.4$ Hz, 1H, H-6), 2.74 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 12.1$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.1$ Hz, 1H, H-3eq), 2.35 (s, 1H, OH), 2.14, 2.02, 2.02, 1.98 (s, 4x3H, 4OAc), 1.92 (dd, $J_{\text{H3ax-H3eq}} = 12.1$ Hz, $J_{\text{H3ax-H4}} = 11.2$ Hz, 1H, H-3ax), 1.87 (s, 3H, NHAc), 1.65-1.46 (m, 8H, CH₂-cyclohexyl), 1.26-1.18 (m, 1H, CH₂-cyclohexyl), 1.09-0.99 (m, 1H, CH₂-cyclohexyl)

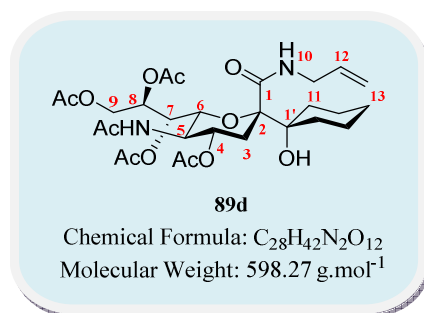
NMR ¹³C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 171.4, 171.2, 171.1, 170.3, 170.0, 169.9 (6C, 6CO), 138.4, 128.6, 128.3, 127.3 (6C, 6C-aro), 86.7 (C-2), 75.1 (C-1'), 74.8 (C-6), 71.0 (C-8), 70.0 (C-4), 69.0 (C-7), 63.1 (C-9), 50.1 (C-5), 43.9 (C-11), 31.8 (CH₂-cyclohexyl), 31.5 (C-3), 31.1 (CH₂-cyclohexyl), 25.5 (CH₂-cyclohexyl), 23.2 (NCOCH₃), 21.4, 21.3 (2C, CH₂-cyclohexyl), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -8.6$ ($c = 0.9$, CHCl₃)

m.p. = 90°C

1-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)cyclohexanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (50.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq), cyclohexanone (19 μL , 0.18 mmol, 2.0 eq), and SmI_2 0.1M solution in THF (2.70 mL, 0.27 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 16h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **89d** as a white powder (42.0 mg, 79%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{28}H_{42}N_2O_{12}Na$: 621.2635, found : 621.2624

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 7.04 (t, $J_{\text{NH}10, \text{H}11} = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, NH-10), 5.86 (m, 1H, H-12), 5.43 (d, $J_{\text{NH}-\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.34 (ddd, $J_{\text{H}8, \text{H}9b} = 8.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8, \text{H}7} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8, \text{H}9a} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.25 (dd, $J_{\text{H}13a-\text{H}12} = 16.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}13a-\text{H}13b} = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-13a), 5.20 (dd, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7-\text{H}6} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.15 (dd, $J_{\text{H}13b-\text{H}12} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}13b-\text{H}13a} = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-13b), 4.92 (ddd, $J_{\text{H}4, \text{H}3ax} = 11.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4, \text{H}5} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4, \text{H}3eq} = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.63 (dd, $J_{\text{H}9a, \text{H}9b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9a, \text{H}8} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.00-3.80 (m, 4H, H-9b, H-5, H-11), 3.70 (dd, $J_{\text{H}6-\text{H}5} = 10.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6-\text{H}7} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.44 (s, 1H, OH), 2.72 (dd, $J_{\text{H}3eq, \text{H}3ax} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3eq, \text{H}4} = 4.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.15, 2.12, 2.05, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.91 (dd, $J_{\text{H}3ax-\text{H}3eq} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3ax-\text{H}4} = 11.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 1.91 (s, 3H, NHAc), 1.70-1.59 (m, 8H, CH_2 -cyclohexyl), 1.3-1.2 (m, 2H, CH_2 -cyclohexyl)

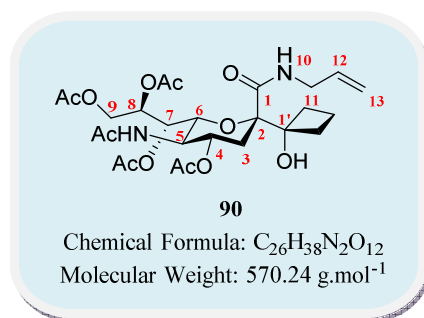
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 171.4, 171.2, 171.1, 170.3, 170.0, 169.8 (6C, 6CO), 134.0 (C-12), 117.0 (C-13), 86.7 (C-2), 75.0 (C-1'), 74.8 (C-6), 71.0 (C-8), 70.0 (C-4), 69.1 (C-7), 63.2 (C-9), 50.1 (C-5), 42.3 (C-11), 31.8 (CH_2 -cyclohexyl), 31.5 (C-3), 31.3 (CH_2 -cyclohexyl), 25.6 (CH_2 -cyclohexyl), 23.1 (NCOCH_3), 21.5, 21.3 (2C, CH_2 -cyclohexyl), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -5.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 84°C

1-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)cyclobutanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A, conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), cyclobutanone (22 μ L, 0.29 mmol, 2.0 eq), and SmI_2 0.1M solution in THF (4.30 mL, 0.43 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 4h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **90** as a white powder (76.0 mg, 93%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{26}H_{38}N_2O_{12}Na$: 593.2322, found : 593.2323

NMR ^1H (CDCl_3 , 400MHz)

δ (ppm) 7.15 (t, $J_{\text{NH}10,\text{H}11} = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, NH-10), 5.86 (ddt, $J_{\text{H}12,\text{H}13a} = 16.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}12,\text{H}13b} = 10.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}12,\text{H}11} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H-12), 5.46-5.38 (m, 2H, H-8, NHAc), 5.25 (d, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.23 (dd, $J_{\text{H}13a-\text{H}12} = 16.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}13a-\text{H}13b} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-13a), 5.16 (dd, $J_{\text{H}13b-\text{H}12} = 10.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}13b-\text{H}13a} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-13b), 4.92 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3ax} = 11.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3eq} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.64 (dd, $J_{\text{H}9a,\text{H}9b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9a,\text{H}8} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.07-3.81 (m, 5H, H-9b, H-5, H-6, H-11), 3.03 (s, 1H, OH), 2.78 (dd, $J_{\text{H}3eq,\text{H}3ax} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3eq,\text{H}4} = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.54-2.43 (m, 2H, CH_2 -cyclobutyl), 2.17, 2.14, 2.07, 2.03 (s, 4x3H, 4OAc), 1.99-1.92 (m, 2H, CH_2 -cyclobutyl), 1.90 (s, 3H, NHAc), 1.87-1.83 (m, 1H, CH_2 -cyclobutyl), 1.73 (dd, $J_{\text{H}3ax-\text{H}3eq} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3ax-\text{H}4} = 11.1 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 1.69-1.64 (m, 1H, CH_2 -cyclobutyl)

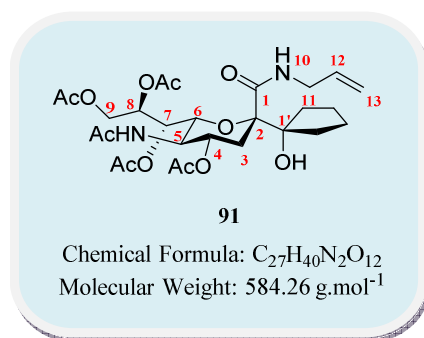
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz)

δ (ppm) 171.3, 171.2, 171.1, 170.3, 170.0, 169.9 (6C, 6CO), 134.0 (C-12), 116.9 (C-13), 83.4 (C-2), 79.2 (C-1'), 74.8 (C-6), 70.8 (C-8), 69.6 (C-4), 68.8 (C-7), 63.2 (C-9), 50.2 (C-5), 42.2 (C-11), 31.4 (C-3), 30.8 (CH_2 -cyclobutyl), 30.6 (CH_2 -cyclobutyl), 23.1 (NCOCH_3), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc), 12.8 (CH_2 -cyclobutyl)

$[\alpha]_D^{28} = -9.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 66°C

1-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)cyclopentanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), cyclopentanone (25 μ L, 0.29 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (4.30 mL, 0.43 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 5h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **91** as a white powder (79.0 mg, 94%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₄₀N₂O₁₂Na : 607.2479, found : 607.2483

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 7.12 (t, $J_{\text{NH10,H11}} = 6.3$ Hz, 1H, NH-10), 5.86 (ddt, $J_{\text{H12,H13a}} = 17.2$ Hz, $J_{\text{H12,H13b}} = 9.7$ Hz, $J_{\text{H12,H11}} = 5.7$ Hz, 1H, H-12), 5.40 (d, $J_{\text{NH-H5}} = 9.0$ Hz, 1H, NHAc), 5.36 (ddd, $J_{\text{H8,H9b}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{H8,H7}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 5.25 (dd, $J_{\text{H13a-H12}} = 17.2$ Hz, $J_{\text{H13a-H13b}} = 1.2$ Hz, 1H, H-13a), 5.21 (dd, $J_{\text{H7-H8}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{H7-H6}} = 1.2$ Hz, 1H, H-7), 5.16 (dd, $J_{\text{H13b-H12}} = 9.7$ Hz, $J_{\text{H13b-H13a}} = 1.2$ Hz, 1H, H-13b), 4.89 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.7$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.9$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 4.61 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.3$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.3$ Hz, 1H, H-9a), 4.06-3.84 (m, 5H, H-9b, H-5, H-6, H-11), 2.84 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.7$ Hz, 1H, H-3eq), 2.36 (s, 1H, OH), 2.15, 2.13, 2.05, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc), 1.90-1.88 (m, 2H, CH₂-cyclopentyl), 1.89 (dd, $J_{\text{H3ax-H3eq}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H3ax-H4}} = 11.7$ Hz, 1H, H-3ax), 1.8 (s, 3H, NHAc), 1.84-1.43 (m, 6H, CH₂-cyclopentyl)

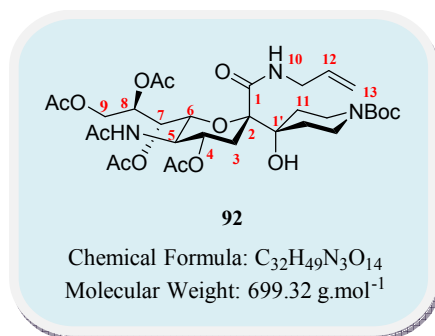
NMR ¹³C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 171.3, 171.2, 171.1, 170.4, 170.3, 169.9 (6C, 6CO), 134.0 (C-12), 117.5 (C-13), 85.7 (C-2 or C-1'), 84.6 (C-2 or C-1'), 74.8 (C-6), 70.9 (C-8), 69.7 (C-4), 68.9 (C-7), 63.2 (C-9), 50.1 (C-5), 42.3 (C-11), 35.7, 35.2 (2C, CH₂-cyclopentyl), 33.1 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 24.1, 24.0 (2C, CH₂-cyclopentyl), 21.1, 20.9, 20.8, 20.6 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -4.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 86°C

4-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)-N-(t-butoxycarbonyl)piperidin-4-ol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), *N*-Bocpiperidone (57.0 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (4.30 mL, 0.43 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 5h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **92** as a white powder (89.0 mg, 89%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₂H₄₉N₃O₁₄Na : 722.3112, found : 722.3102

NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 7.01 (t, $J_{\text{NH10,H11}} = 5.2$ Hz, 1H, NH-10), 5.85 (ddt, $J_{\text{H12,H13a}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H12,H13b}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H12,H11}} = 5.9$ Hz, 1H, H-12), 5.51 (d, $J_{\text{NH-H5}} = 10.0$ Hz, 1H, NHAc), 5.34 (ddd, $J_{\text{H8,H9b}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H8,H7}} = 5.2$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.7$ Hz, 1H, H-8), 5.25 (dd, $J_{\text{H13a,H12}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H13a,H13b}} = 1.5$ Hz, 1H, H-13a), 5.18 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 5.2$ Hz, $J_{\text{H7,H6}} = 1.6$ Hz, 1H, H-7), 5.16 (dd, $J_{\text{H13b,H12}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H13b,H13a}} = 1.5$ Hz, 1H, H-13b), 4.89 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.5$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.7$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 4.58 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.7$ Hz, 1H, H-9a), 4.00-3.88 (m, 6H, H-9b, H-5, H-11, CH₂-cyclohexyl), 3.80 (dd, $J_{\text{H6,H5}} = 10.4$ Hz, $J_{\text{H6,H7}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 3.10-2.99 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl), 2.75 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 13.0$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.7$ Hz, 1H, H-3eq), 2.74 (s, 1H, OH), 2.15, 2.12, 2.05, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.90 (dd, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = 13.0$ Hz, $J_{\text{H3ax,H4}} = 11.5$ Hz, 1H, H-3ax), 1.86 (s, 3H, NHAc), 1.81-1.69 (m, 1H, CH₂-cyclohexyl), 1.62-1.49 (m, 3H, CH₂-cyclohexyl), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃)

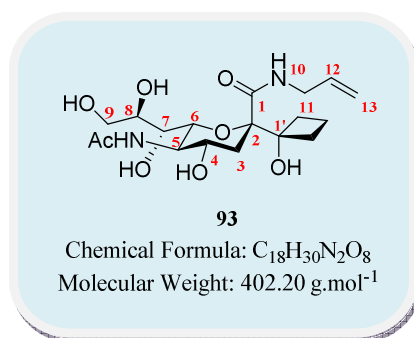
NMR ¹³C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 171.6, 171.2, 171.1, 170.4, 169.9, 169.2 (6C, 6CO), 154.7 (COOC(CH₃)₃), 133.8 (C-12), 117.3 (C-13), 86.2 (C-2), 79.5 (OC(CH₃)₃), 75.1 (C-1'), 73.7 (C-6), 70.9 (C-8), 69.5 (C-4), 69.1 (C-7), 63.3 (C-9), 50.1 (C-5), 42.4 (C-11), 39.0 (2C, CH₂-cyclohexyl), 33.6 (C-3), 31.4, 31.2 (2C, CH₂-cyclohexyl), 28.4 (3C, C(CH₃)₃), 23.1 (NCOCH₃), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 6.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 118°C

**1-C-(Allyl 5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-
ulopyranosamide)cyclobutanol**



Procedure:

A suspension of acetylated derivative **90** (50.0 mg, 0.088 mmol, 1.0 eq) in methanol (1.5 mL), was treated with a 1M methanolic sodium methoxide solution. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature then neutralized with Dowex[®] (H⁺) resin and filtered. The resin was washed several times with methanol. Filtrate was finally evaporated under reduced pressure to afford product **93** as a white solid (36.0 mg, quantitative).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₈H₃₀N₂O₈Na : 425.1900, found : 425.1887

NMR ¹H (MeOD, 400MHz)

δ (ppm) 5.87 (ddt, J_{H12,H13a} = 17.2 Hz, J_{H12,H13b} = 10.5 Hz, J_{H12,H11} = 5.3 Hz, 1H, H-12), 5.24 (dq, J_{H13a,H12} = 17.2 Hz, J_{H13a,H13b} = J_{H13a,H11} = 1.6 Hz, 1H, H-13a), 5.12 (dq, J_{H13b,H12} = 10.5 Hz, J_{H13b,H13a} = J_{H13b,H11} = 1.6 Hz, 1H, H-13b), 3.91 (ddt, J_{H11a,H11b} = 15.6 Hz, J_{H11a,H12} = 5.3 Hz, J_{H11a,H13} = 1.6 Hz, 1H, H-11a), 3.86 (dd, J_{H9a,H9b} = 11.4 Hz, J_{H9a,H8} = 2.7 Hz, 1H, H-9a), 3.84 (dd, J_{H7,H8} = 7.4 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 3.82-3.78 (m, 1H, H-11b), 3.68 (dd, J_{H9b,H9a} = 11.4 Hz, J_{H9b,H8} = 5.1 Hz, 1H, H-9a), 3.66-3.55 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-8), 2.69 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.8 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.5 Hz, 1H, H-3eq), 2.57-2.45 (m, 2H, CH₂-cyclobutyl), 2.03 (s, 3H, NHAc), 1.94-1.77 (m, 3H, CH₂-cyclobutyl), 1.65 (dd, J_{H3ax,H3ed} = 12.8 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.1 Hz, 1H, H-3eq), 1.61-1.53 (m, 1H, CH₂-cyclobutyl)

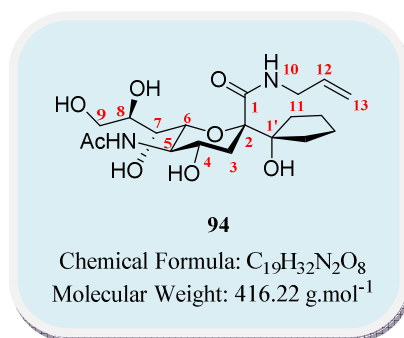
NMR ¹³C (MeOD, 100MHz)

δ (ppm) 174.2 (NHCOCH₃) 171.0 (1C, 1CO), 133.8 (C-12), 115.8 (C-13), 83.4 (C-2), 78.2 (C-1'), 74.4 (C-6), 71.2 (C-8), 68.5 (C-7), 67.4 (C-4), 63.3 (C-9), 52.8 (C-5), 41.7 (C-11), 33.2 (C-3), 30.7, 29.5 (2C, CH₂-cyclobutyl), 21.2 (NCOCH₃), 12.3 (CH₂-cyclobutyl)

[α]_D²⁸ = -7.6 (c = 0.5, CHCl₃/MeOH : 1/1)

m.p. = 111°C

1-C-(Allyl 5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosamide)cyclopentanol



Procedure: A suspension of acetylated derivative **91** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) in methanol (2.0 mL), was treated with a 1M methanolic sodium methoxide solution. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was then neutralized with Dowex[®] (H⁺) resin and filtered. The resin was washed several times with methanol. Filtrate was finally evaporated under reduced pressure to afford product **94** as a white solid (53.0 mg, 88%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₉H₃₂N₂O₈Na : 439.2056, found : 439.2064

NMR ¹H (MeOD, 400MHz)

δ (ppm) 8.47 (t, J_{NH10,H11} = 5.8 Hz, 1H, NH-10), 5.85 (ddt, J_{H12,H13a} = 17.8 Hz, J_{H12,H13b} = 9.9 Hz, J_{H12,H11} = 5.8 Hz, 1H, H-12), 5.23 (dq, J_{H13a,H12} = 17.8 Hz, J_{H13a,H13b} = J_{H13a,H11} = 1.5 Hz, 1H, H-13a), 5.12 (dq, J_{H13b,H12} = 9.9 Hz, J_{H13b,H13a} = J_{H13b,H11} = 1.5 Hz, 1H, H-13b), 3.86 (dd, J_{H9a,H9b} = 11.6 Hz, J_{H9a,H8} = 2.6 Hz, 1H, H-9a), 3.89-3.76 (m, 3H, H-8, H-11), 3.69 (dd, J_{H9b,H9a} = 11.6 Hz, J_{H9b,H8} = 5.3 Hz, 1H, H-9b), 3.65-3.57 (m, 4H, H-4, H-5, H-6, H-7) 2.73 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.3 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.3 Hz, 1H, H-3eq), 2.03 (s, 3H, NHAc), 2.00 (s, 1H, OH), 1.97 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.3 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.1 Hz, 1H, H-3ax), 1.99-1.84 (m, 2H, CH₂-cyclopentyl), 1.82-1.73 (m, 2H, CH₂-cyclopentyl), 1.69-1.61 (m, 1H, CH₂-cyclopentyl), 1.60-1.52 (m, 2H, CH₂-cyclopentyl), 1.49-1.40 (m, 1H, CH₂-cyclopentyl)

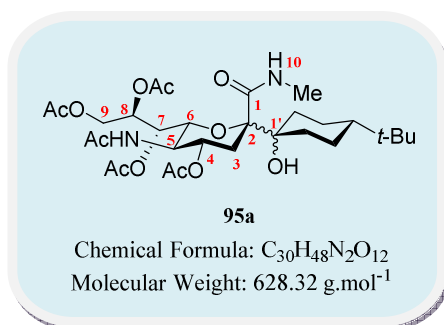
NMR ¹³C (MeOD, 100MHz)

δ (ppm) 174.2 (NHCOCH₃) 171.2 (1C, 1CO), 133.7 (C-12), 116.0 (C-13), 85.1 (C-2 or C-1'), 84.9 (C-2 or C-1'), 74.6 (C-6), 71.2 (C-8), 68.4 (C-7), 67.4 (C-4), 63.3 (C-9), 52.8 (C-5), 41.7 (C-11), 35.1 (C-3 or CH₂-cyclopentyl), 35.0 (C-3 or CH₂-cyclopentyl), 33.5 (CH₂-cyclopentyl), 23.4, 23.3 (2C, CH₂-cyclopentyl), 22.2 (NCOCH₃)

[α]_D²⁸ = -5.0 (c = 0.6, CHCl₃/MeOH : 1/1)

m.p. = 128°C

1-C-(Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)-4-*t*-butylcyclohexanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A, conditions I**, from sialic acid derivative **83a** (60.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), 4-*t*-butylcyclohexanone (35.0 mg, 0.23 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (3.40 mL, 0.34 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 3h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford compounds **95a** as a white powder (56.0 mg, 83%, mixture of two diastereoisomers : 1/1).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₀H₄₈N₂O₁₂Na : 651.3105, found : 651.3086

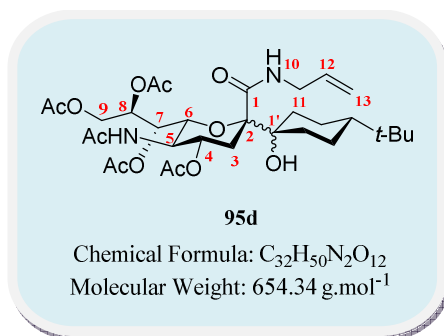
NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 6.93 (q, J_{NH10,Me} = 4.8 Hz, 1H, NH-10(1) or NH-10(2)), 6.88 (q, J_{NH10,Me} = 4.8 Hz, 1H, NH-10(1) or NH-10(2)), 5.47-5.37 (m, 4H, H-8(1), H-8(2), NHAc(1), NHAc(2)), 5.21-2.15 (m, 2H, H-7(1), H-7(2)), 4.91 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.6 Hz, J_{H4,H5} = 10.9 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.5 Hz, 1H, H-4(1) or H-4(2)), 4.90 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.6 Hz, J_{H4,H5} = 10.9 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.5 Hz, 1H, H-4(1) or H-4(2)), 4.60 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.0 Hz, J_{H9a,H8} = 2.0 Hz, 1H, H-9a(1) or H-9a(2)), 4.49 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.0 Hz, J_{H9a,H8} = 2.0 Hz, 1H, H-9a(1) or H-9a(2)), 4.05-3.68 (m, 6H, H-9b(1), H-9b(2), H-5(1), H-5(2), H-6(1), H-6(2)), 2.84 (d, J_{Me,NH10} = 4.8 Hz, 3H, Me(1) or Me(2)), 2.83 (d, J_{Me,NH10} = 4.8 Hz, 3H, Me(1) or Me(2)), 2.78 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.2 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.5 Hz, 1H, H-3eq(1) or H-3eq(2)), 2.75 (s, 1H, OH(1) or OH(2)), 2.74 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.2 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.5 Hz, 1H, H-3eq(1) or H-3eq(2)), 2.33 (s, 1H, OH(1) or OH(2)), 2.16, 2.15, 2.06, 2.05, 2.02, 2.01 (s, 8x3H, 8OAc), 1.96 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.2 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.6 Hz, 1H, H-3ax(1) or H-3ax(2)), 1.93 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.2 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.6 Hz, 1H, H-3ax(1) or H-3ax(2)), 1.88, 1.87 (s, 2x3H, NHAc(1), NHAc(2)), 1.74-1.68 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl(1) and/or CH₂-cyclohexyl(2)), 1.65-1.50 (m, 6H, CH₂-cyclohexyl(1) and/or CH₂-cyclohexyl(2)), 1.44-1.24 (m, 8H, CH₂-cyclohexyl(1) and/or CH₂-cyclohexyl(2)), 0.96-0.88 (m, 2H, CH-cyclohexyl(1), CH-cyclohexyl(2)), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃(1) or C(CH₃)₃(2)), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃(1) or C(CH₃)₃(2))

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz)

δ (ppm) 171.3, 171.2, 171.1, 170.9, 170.4, 170.3, 169.9, 169.8 (12C, 12CO), 86.7 (2C, C-2(1), C-2(2)), 74.9 (2C, C-1'(1), C-1'(2)), 74.6 (C-6(1) or C-6(2)), 74.4 (C-6(1) or C-6(2)), 70.5 (C-8(1) or C-8(2)), 70.2 (C-8(1) or C-8(2)), 69.9 (C-4(1) or C-4(2)), 69.7 (C-4(1) or C-4(2)), 68.8 (C-7(1) or C-7(2)), 68.6 (C-7(1) or C-7(2)), 63.2 (C-9(1) or C-9(2)), 63.1 (C-9(1) or C-9(2)), 50.2 (C-5(1) or C-5(2)), 50.1 (C-5(1) or C-5(2)), 47.4 (CH-cyclohexyl(1) or CH-cyclohexyl(2)), 43.3 (CH-cyclohexyl(1) or CH-cyclohexyl(2)), 32.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3(1)$ or $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3(2)$), 32.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3(1)$ or $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3(2)$), 32.2, 32.1 (2C, CH_2 -cyclohexyl(1) or CH_2 -cyclohexyl(2)) 31.6 (2C, C-3(1), C-3(2)), 31.9, 31.8 (2C, CH_2 -cyclohexyl(1) and/or CH_2 -cyclohexyl(2)), 27.5 (2x3C, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3(1)$, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3(2)$), 26.4 (2C, Me(1), Me(2)), 23.1 (2C, $\text{NCO}\underline{\text{CH}_3}(1)$, $\text{NCO}\underline{\text{CH}_3}(2)$), 22.3, 21.8 (4C, CH_2 -cyclohexyl(1) and/or CH_2 -cyclohexyl(2)), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (8C, 8OAc)

1-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)-4-*t*-butylcyclohexanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), 4-*t*-butylcyclohexanone (44.0 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq), and SmI₂ 0.1M solution in THF (4.30 mL, 0.43 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 5h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) affording compounds **95d** as a white powder (81.0 mg, 87%, mixture of two diastereoisomers : 1/1).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₂H₅₀N₂O₁₂Na : 677.3261, found : 677.3244

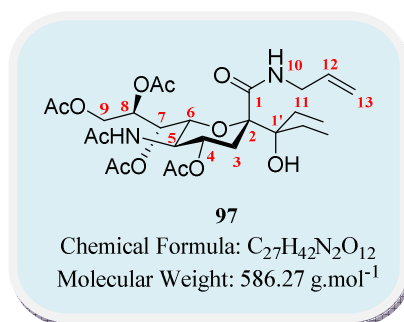
NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 7.08 (t, J_{NH10,H11} = 5.8 Hz, 1H, NH-10(1) or NH-10(2)), 7.02 (t, J_{NH10,H11} = 5.8 Hz, 1H, NH-10(1) or NH-10(2)), 5.87 (ddt, J_{H12,H13a} = 16.4 Hz, J_{H12,H13b} = 10.3 Hz, J_{H12,H11} = 5.7 Hz, 1H, H-12(1) or H-12(2)), 5.86 (ddt, J_{H12,H13a} = 16.4 Hz, J_{H12,H13b} = 10.3 Hz, J_{H12,H11} = 5.7 Hz, 1H, H-12(1) or H-12(2)), 5.44-5.32 (m, 4H, H-8(1), H-8(2), NHAc(1), NHAc(2)), 5.25 (dd, J_{H13a,H12} = 16.4 Hz, J_{H13a,H13b} = 1.6 Hz, 1H, H-13a(1) or H-13a(2)), 5.24 (dd, J_{H13a,H12} = 16.4 Hz, J_{H13a,H13b} = 1.6 Hz, 1H, H-13a(1) or H-13a(2)), 5.21-2.17 (m, 2H, H-7(1), H-7(2)), 5.12 (dd, J_{H13b,H12} = 10.3 Hz, J_{H13b,H13a} = 1.6 Hz, 2H, H-13b(1), H-13b(2)), 4.92 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.7 Hz, J_{H4,H5} = 10.5 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.9 Hz, 1H, H-4(1) or H-4(2)), 4.91 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.7 Hz, J_{H4,H5} = 10.5 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.9 Hz, 1H, H-4(1) or H-4(2)), 4.63 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.3 Hz, J_{H9a,H8} = 2.7 Hz, 1H, H-9a(1) or H-9a(2)), 4.51 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.3 Hz, J_{H9a,H8} = 2.7 Hz, 1H, H-9a(1) or H-9a(2)), 4.01-3.88 (m, 8H, H-9b(1), H-9b(2), H-5(1), H-5(2), H-11(1), H-11(2)), 3.81 (dd, J_{H6,H5} = 9.2 Hz, J_{H6,H7} = 1.4 Hz, 1H, H-6(1) or H-6(2)), 3.78 (dd, J_{H6,H5} = 9.2 Hz, J_{H6,H7} = 1.4 Hz, 1H, H-6(1) or H-6(2)), 2.74 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.8 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.9 Hz, 1H, H-3eq(1) or H-3eq(2)), 2.73 (s, 1H, OH(1) or OH(2)), 2.72 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.8 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.9 Hz, 1H, H-3eq(1) or H-3eq(2)), 2.38 (s, 1H, OH(1) or OH(2)), 2.15, 2.14, 2.13, 2.11, 2.05, 2.04, 2.02, 2.01 (s, 8x3H, 8OAc), 1.94 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 12.8 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.7 Hz, 2H, H-3ax(1), H-3ax(2)), 1.88, 1.86 (s, 2x3H, NHAc(1), NHAc(2)), 1.76-1.69 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl(1) and/or CH₂-cyclohexyl(2)), 1.67-1.51 (m, 6H, CH₂-cyclohexyl(1) and/or CH₂-cyclohexyl(2)), 1.47-1.29 (m, 8H, CH₂-cyclohexyl(1) and/or CH₂-cyclohexyl(2)), 0.96-0.88 (m, 2H, CH-cyclohexyl(1), CH-cyclohexyl(2)), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃(1) or C(CH₃)₃(2)), 0.84 (s, 9H, C(CH₃)₃(1) or C(CH₃)₃(2))

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz)

δ (ppm) 171.3, 171.2, 171.1, 170.3, 170.2, 169.9, 169.8, 169.7 (12C, 12CO), 134.1 (C-12(1) or C-12(2)), 134.0 (C-12(1) or C-12(2)), 117.0 (2C, C-13(1), C-13(2)), 86.7 (C-2(1) or C-2(2)), 86.6 (C-2(1) or C-2(2)), 75.1 (C-1'(1) or C-1'(2)), 74.8 (C-1'(1) or C-1'(2)), 74.7 (C-6(1) or C-6(2)), 74.6 (C-6(1) or C-6(2)), 71.0 (C-8(1) or C-8(2)), 70.5 (C-8(1) or C-8(2)), 70.0 (C-4(1) or C-4(2)), 69.8 (C-4(1) or C-4(2)), 69.1 (C-7(1) or C-7(2)), 68.8 (C-7(1) or C-7(2)), 63.2 (C-9(1) or C-9(2)), 63.1 (C-9(1) or C-9(2)), 50.2 (C-5(1) or C-5(2)), 50.1 (C-5(1) or C-5(2)), 47.5 (CH-cyclohexyl(1) or CH-cyclohexyl(2)), 43.1 (CH-cyclohexyl(1) or CH-cyclohexyl(2)), 42.3 (2C, C-11(1), C-11(2)), 32.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3(1)$ or $\text{C}(\text{CH}_3)_3(2)$), 32.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3(1)$ or $\text{C}(\text{CH}_3)_3(2)$), 32.3 (CH_2 -cyclohexyl(1) or CH_2 -cyclohexyl(2)), 32.2 (C-3(1) or C-3(2)), 32.1 (C-3(1) or C-3(2)), 31.9, 31.7, 31.3 (3C, CH_2 -cyclohexyl(1) and/or CH_2 -cyclohexyl(2)), 27.5 (2x3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3(1)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3(2)$), 23.1 (2C, $\text{NCOCH}_3(1)$, $\text{NCOCH}_3(2)$), 22.3, 22.2, 21.7, 21.6 (4C, CH_2 -cyclohexyl(1) and/or CH_2 -cyclohexyl(2)), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (8C, 8OAc)

3-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy- α -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosamide)pentan-3-ol



Procedure: Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), pentan-3-one (30 μ L, 0.29 mmol, 2.0 eq), and SmI_2 0.1M solution in THF (4.30 mL, 0.43 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 4h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **97** as a white powder (42.0 mg, 50%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{27}H_{42}N_2O_{12}Na$: 609.2635, found : 609.2635

NMR ^1H (CDCl_3 , 400MHz)

δ (ppm) 7.17 (t, $J_{\text{NH}10,\text{H}11} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, NH-10), 5.87 (ddt, $J_{\text{H}12,\text{H}13\text{a}} = 16.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}12,\text{H}13\text{b}} = 11.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}12,\text{H}11} = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, H-12), 5.36 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.32 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 4.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.27 (dd, $J_{\text{H}13\text{a}-\text{H}12} = 16.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}13\text{a}-\text{H}13\text{b}} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-13a), 5.19 (dd, $J_{\text{H}7-\text{H}8} = 4.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.15 (dd, $J_{\text{H}13\text{b}-\text{H}12} = 11.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}13\text{b}-\text{H}13\text{a}} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-13b), 5.04 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 11.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.68 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.01 (q, $J_{\text{H}5,\text{H}6} = J_{\text{H}5,\text{H}4} = J_{\text{H}5,\text{NHAc}} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.97-3.86 (m, 3H, H-9b, H-11), 3.72 (dd, $J_{\text{H}6,\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6,\text{H}7} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.69 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.67 (s, 1H, OH), 2.14, 2.12, 2.05, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.87 (s, 3H, NHAc), 1.82 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 11.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 1.73 (dq, $J_{\text{CH}2\text{a},\text{CH}2\text{b}} = 14.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{CH}2\text{a},\text{Me}} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CH₂a) 1.72 (dq, $J_{\text{CH}2\text{b},\text{CH}2\text{a}} = 14.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{CH}2\text{b},\text{Me}} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CH₂b), 1.57 (dq, $J_{\text{CH}2'\text{a},\text{CH}2'\text{b}} = 14.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{CH}2'\text{a},\text{Me}'} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CH₂'a), 1.55 (dq, $J_{\text{CH}2'\text{b},\text{Me}'} = 14.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{CH}2'\text{b},\text{Me}'} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CH₂'b), 1.02 (t, $J_{\text{Me},\text{CH}2} = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, Me), 1.02 (t, $J_{\text{Me}',\text{CH}2'} = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, Me')

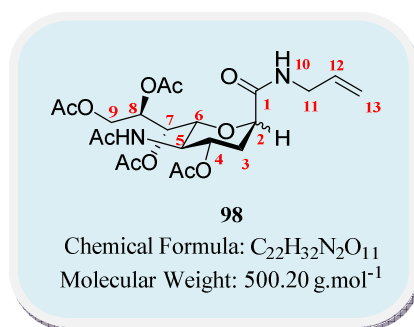
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz)

δ (ppm) 171.4, 171.0, 170.9, 170.4, 170.0, 169.9 (6C, 6CO), 134.0 (C-12), 117.0 (C-13), 87.0 (C-2), 77.4 (C-1'), 75.0 (C-6), 71.2 (C-8), 70.2 (C-4), 69.2 (C-7), 63.1 (C-9), 50.0 (C-5), 42.3 (C-11), 32.5 (C-3), 27.6, 27.2 (2C, CH₂, CH₂'), 23.1 (NCOCH₃), 21.1, 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc), 8.4, 8.3 (Me, Me')

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 6.0$ ($c = 0.6$, CHCl_3)

m.p. = 76°C

Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-anhydro-2,3,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosamide



Procedure:

To a stirred solution of sialic acid derivative **83d** (80.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) and *t*-butanol (137 μ L, 1.43 mmol, 10 eq) was added a 0.1M solution of SmI₂ in THF (4.20 mL, 0.42 mmol, 3.0 eq). The solution was stirred at room temperature until discoloration (yellow solution). Saturated aqueous NH₄Cl solution and dichloromethane were added to the reaction mixture. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted twice with DCM. Combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford compounds **98a** and **98b** as a white powder (60.0 mg, 84%, mixture of two diastereoisomers α/β : 4/1).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₂H₃₂N₂O₁₁Na : 523.1904, found : 523.1915

The α -isomer was partially separated from the β one

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 5.86 (ddt, J_{H12,H13a} = 17.3 Hz, J_{H12,H13b} = 10.4 Hz, J_{H12,H11} = 5.7 Hz, 1H, H-12), 5.51 (d, J_{NH,H5} = 10.1 Hz, 1H, NHAc), 5.32-5.24 (m, 2H, H-7, H-8), 5.21 (dd, J_{H13a-H12} = 17.3 Hz, J_{H13a-H13b} = 1.6 Hz, 1H, H-13a), 5.15 (dd, J_{H13b-H12} = 10.4 Hz, J_{H13b-H13a} = 1.6 Hz, 1H, H-13b), 5.07 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.0 Hz, J_{H4,H5} = 10.1 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.5 Hz, 1H, H-4), 4.87 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.6 Hz, J_{H9a,H8} = 2.5 Hz, 1H, H-9a), 4.60 (dd, J_{H2,H3ax} = 5.8 Hz, J_{H2,H3eq} = 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.09 (q, J_{H5,H6} = J_{H5,H4} = J_{H5,NHAc} = 10.1 Hz, 1H, H-5), 3.95-3.84 (m, 3H, H-9b, H-11), 3.70 (dd, J_{H6,H5} = 10.1 Hz, J_{H6,H7} = 2.1 Hz, 1H, H-6), 2.66 (ddd, J_{H3eq,H3ax} = 13.1 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.5 Hz, J_{H3eq,H2} = 1.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.16, 2.10, 2.05, 2.03 (s, 4x3H, 4OAc), 1.94 (ddd, J_{H3ax,H3eq} = 13.1 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.0 Hz, J_{H3ax,H2} = 5.8 Hz, 1H, H-3ax), 1.86 (s, 3H, NHAc). **Characteristic peaks for the β -isomer** : 4.00 (dd, J_{H2,H3ax} = 12.4 Hz, J_{H2,H3eq} = 2.5 Hz, 1H, H-

2), 2.57 (ddd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 5.0$ Hz, $J_{\text{H3eq,H2}} = 2.5$ Hz, 1H, H-3eq), 1.73 (q, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = J_{\text{H3ax,H2}} = J_{\text{H3ax,H4}} = 12.4$ Hz, 1H, H-3ax)

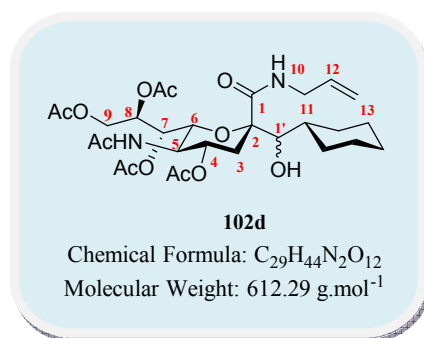
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) 171.5, 171.0, 170.8, 170.3, 170.0, 168.9 (6C, 6CO), 134.0 (C-12), 116.8 (C-13), 75.1 (C-6), 73.7 (C-2), 71.8 (C-8), 69.3 (C-4), 69.0 (C-7), 63.2 (C-9), 49.7 (C-5), 42.0 (C-11), 29.9 (C-3), 23.1 (NCOCH_3), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc) *Characteristic peaks for the β -isomer* : 171.5-168.8 (6C, 6CO), 133.9 (C-12), 116.2 (C-13), 75.8 (C-6), 73.7 (C-2), 71.8 (C-8), 69.7 (C-4), 67.7 (C-7), 62.7 (C-9), 49.6 (C-5), 41.5 (C-11), 33.6 (C-3), 23.1 (NCOCH_3), 21.1-20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 2.9$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

m.p. = 143°C

(R/S)-1-C-(Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosamide)-1-cyclohexylmethanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **83d** (95.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), cyclohexanecarbaldehyde (41 μ L, 0.34 mmol, 2.0 eq), and SmI_2 0.1M solution in THF (5.10 mL, 0.51 mmol, 3.0 eq). The resulting mixture was stirred for 4h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 3/1 to 2/1) to afford compound **102d** in a mixture (1/1.4) with some impurities.

Both isomers were partially isolated

First eluted isomer

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{29}H_{44}N_2O_{12}Na$: 635.2792, found : 635.2771

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 7.12 (t, $J_{\text{NH}10, \text{H}11} = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, NH-10), 6.10 (d, $J_{\text{NH}, \text{H}5} = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.86-5.82 (m, 1H, H-12), 5.29-4.21 (m, 2H, H-8, H-13a), 5.19-5.12 (m, 2H, H-4, H-13b), 5.00 (d, $J_{\text{H}1', \text{CHC}_y} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-1'), 4.78 (dd, $J_{\text{H}9a, \text{H}9b} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9a, \text{H}8} = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.49 (s, 1H, OH), 4.13 (dd, $J_{\text{H}9b, \text{H}9a} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9b, \text{H}8} = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.06-3.95 (m, 1H, H-11a), 3.95-3.89 (m, 1H, H-5), 3.71-3.67 (m, 1H, H-11b), 3.60-3.55 (m, 1H, H-7), 3.19 (dd, $J_{\text{H}6, \text{H}5} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6, \text{H}7} = 0.7 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.82 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq}, \text{H}3\text{ax}} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq}, \text{H}4} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.11, 2.10, 2.09, 2.04 (s, 4x3H, 4OAc), 1.95 (s, 3H, NHAc), 1.72-1.68 (m, 1H, CH-cyclohexyl), 1.67 (m, 1H, H-3ax), 1.74-1.59 (m, 6H, CH_2 -cyclohexyl), 1.24-1.06 (m, 4H, CH_2 -cyclohexyl)

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 172.7, 172.3, 171.2, 171.0, 170.0, 169.1 (6C, 6CO), 133.9 (C-12), 116.9 (C-13), 82.3 (C-2), 77.2 (C-1'), 75.5 (C-6), 71.3 (C-8), 69.4 (C-4), 68.8 (C-7), 64.0 (C-9), 52.2 (C-5), 42.3 (C-11), 38.2 (CH-cyclohexyl), 32.7 (C-3), 31.7, 27.6, 26.3, 26.0 (5C, CH₂-cyclohexyl), 23.1 (NCOCH₃), 21.2, 21.1, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

Second eluted isomer

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₉H₄₄N₂O₁₂Na : 635.2792, found : 635.2757

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

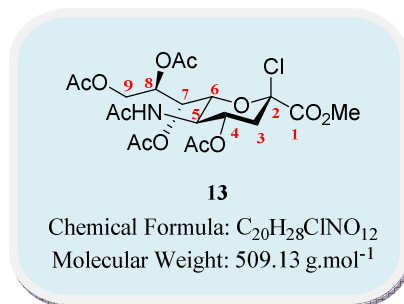
δ (ppm) 5.86 (m, 1H, H-12), 5.39 (d, J_{NH,H5} = 9.9 Hz, 1H, NHAc), 5.29-4.97 (m, 5H, H-4, H-7, H-8, H13), 4.86 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.3 Hz, J_{H9a,H8} = 1.5 Hz, 1H, H-9a), 4.15-3.86 (m, 3H, H-5, H-11), 3.82 (dd, J_{H9b,H9a} = 12.3 Hz, J_{H9b,H8} = 8.5 Hz, 1H, H-9b), 3.70 (dd, J_{H6,H5} = 10.5 Hz, J_{H6,H7} = 1.2 Hz, 1H, H-6), 3.57 (d, J_{H1',CHcy} = 3.5 Hz, 1H, H-1'), 2.64 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.9 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.5 Hz, 1H, H-3eq), 1.96 (m, 1H, H-3ax), 2.14, 2.11, 2.05, 2.03 (s, 4x3H, 4OAc), 1.86 (s, 3H, NHAc), 1.78-1.53 (m, 5H, CH₂-cyclohexyl), 1.53-1.43 (m, 1H, CH-cyclohexyl), 1.31-1.06 (m, 5H, CH₂-cyclohexyl)

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 171.7, 171.1, 171.0, 170.3, 170.0, 169.8 (6C, 6CO), 133.8 (C-12), 117.3 (C-13), 85.1 (C-2), 79.6 (C-1'), 75.2 (C-6), 72.1 (C-7), 70.0 (C-4), 69.4 (C-8), 63.4 (C-9), 50.0 (C-5), 42.3 (C-11), 38.6 (CH-cyclohexyl), 31.2 (CH₂-cyclohexyl), 30.5 (C-3), 27.6, 26.4, 26.1, 26.0 (4C, CH₂-cyclohexyl), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

D. Experimental part of chapter III

Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-chloride-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



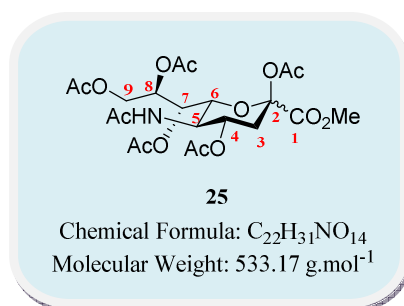
Procedure:

Methanol (36.0 mL) was added dropwise to acetyl chloride (90.0 mL) at 0°C. The resulting mixture was transferred to a cold solution (0°C) of compound **25** (2.00 g, 3.75 mmol, 1.0 eq) dissolved in DCM (90.0 mL) and acetyl chloride (90.0 mL). The reaction was vigorously stirred at 0°C and allowed to reach room temperature overnight. All volatiles were removed under reduced pressure and the title compound **13** was directly engaged into the next step without further purification.

NMR ¹H (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 5.45 (dd, $J_{H7,H8} = 7.1$ Hz, $J_{H7,H6} = 2.4$ Hz, 1H, H-7), 5.42-5.32 (m, 1H, H-4), 5.15 (ddd, $J_{H8,H7} = 7.1$ Hz, $J_{H8,H9b} = 5.7$ Hz, $J_{H8,H9a} = 2.7$ Hz, 1H, H-8), 4.40 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.5$ Hz, $J_{H9a,H8} = 2.7$ Hz, 1H, H-9a), 4.33 (dd, $J_{H6,H5} = 10.4$ Hz, $J_{H6,H7} = 2.4$ Hz, 1H, H-6), 4.18 (q, $J_{H5,H6} = J_{H5,H4} = J_{H5,NH} = 10.4$ Hz, 1H, H-5), 4.04 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.5$ Hz, $J_{H9b,H8} = 5.7$ Hz, 1H, H-9b), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.76 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 13.9$ Hz, $J_{H3eq,H4} = 4.8$ Hz, 1H, H-3eq), 2.26 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 13.9$ Hz, $J_{H3ax,H4} = 11.2$ Hz, 1H, H-3ax), 2.10, 2.06, 2.04, 2.03 (s, 4x3H, 4OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc)

Methyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

A suspension of Neu5Ac (4.00 g, 12.9 mmol, 1.0 eq), in methanol (200 mL) containing Dowex[®] H⁺ resin (1.00 g) was stirred overnight at room temperature. The reaction was monitored by TLC (EtOAc/*i*PrOH/H₂O : 2/2/1) until completion was reached. The limpid solution was then filtered and the resin washed several times with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the methyl ester **114** as a white solid. This residue was then suspended in pyridine (50.0 mL) and acetic anhydride (24.4 mL, 258 mmol, 20 eq) was added and the solution was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated and the resulting traces of pyridine were eliminated by several co-evaporations with toluene. The residue was purified by flash chromatography to afford **25** as a white powder (7.30 g, quantitative, two diastereoisomers α/β : 1/3).

H.R.M.S. (ESI, *m/z*):

Calculated for C₂₂H₃₁NO₁₄Na : 556.1642, found : 556.1632

Data for α -isomer

NMR ¹H (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 5.46 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5}$ = 9.7 Hz, 1H, NHAc), 5.35 (d, $J_{\text{H}7,\text{H}8}$ = 5.2 Hz, 1H, H-7), 5.22 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}}$ = 11.5 Hz, $J_{\text{H}4,\text{H}5}$ = 10.6 Hz, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}}$ = 5.1 Hz, 1H, H-4), 5.08-5.00 (m, 1H, H-8), 4.49 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}}$ = 12.5 Hz, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8}$ = 2.8 Hz, 1H, H-9a), 4.18-4.00 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.51 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}}$ = 13.4 Hz, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4}$ = 5.1 Hz, 1H, H-3eq), 2.12 (s, 3H, 1OAc), 2.08-2.04 (m, 1H, H-3ax), 2.04, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.86 (s, 3H, NHAc)

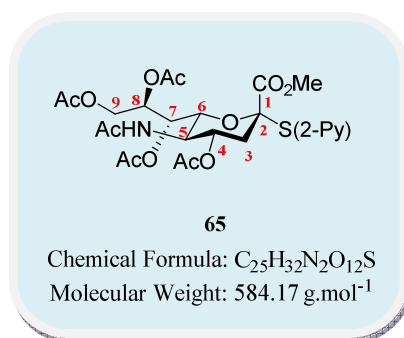
$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ = -32 (c = 1.0, CHCl₃)

Data for β -isomer

NMR ^1H (CDCl_3 , 250MHz)

δ (ppm) 5.40 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 9.3$ Hz, 1H, NHAc), 5.35 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 2.5$ Hz, 1H, H-7), 5.16 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 6.0$ Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.7$ Hz, 1H, H-8), 4.99 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 11.8$ Hz, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.4$ Hz, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 4.67 (dd, $J_{\text{H}6,\text{H}5} = 10.7$ Hz, $J_{\text{H}6,\text{H}7} = 2.5$ Hz, 1H, H-6), 4.33 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.5$ Hz, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.7$ Hz, 1H, H-9a), 4.12 (ddd, $J_{\text{H}5,\text{H}6} = 10.7$ Hz, $J_{\text{H}5,\text{H}4} = 10.4$ Hz, $J_{\text{H}5,\text{NH}} = 9.3$ Hz, 1H, H-5), 4.03 (dd, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}9\text{a}} = 12.5$ Hz, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}8} = 6.0$ Hz, 1H, H-9b), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.52 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.1$ Hz, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 4.7$ Hz, 1H, H-3eq), 2.11, 2.08 (s, 3x3H, 3OAc), 2.09-2.05 (m, 1H, H-3ax), 2.01 (s, 2x3H, 2OAc), 1.87 (s, 3H, NHAc)

Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

To a solution of chloride derivative **13** (3.75 mmol, 1.0 eq) and tetrabutylammoniumhydrogen sulphate (1.27 g, 3.75 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (20.0 mL) and aqueous 1M sodium carbonate solution (20.0 mL) was added 2-mercaptopyridine (1.60 g, 14.2 mmol, 4.0 eq). The reaction mixture was vigorously stirred at room temperature for 4h. EtOAc (10 mL) was then added and the organic layer was separated, washed twice with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, twice with water and once with brine. The organic extract was then dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford **65** as a pale yellow powder (1.50 g, 70%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₅H₃₂N₂O₁₂SNa : 607.1574, found : 607.1589

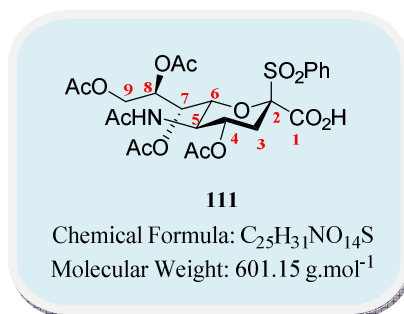
NMR ¹H (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 1H-aro), 7.64 (dt, J = 7.8 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, 1H-aro), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 1H-aro), 7.16 (dd, H = 7.8 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, 1H-aro), 5.45 (d, J_{NH,H5} = 9.5 Hz, 1H, NHAc), 5.28 (dd, J_{H7,H8} = 7.9 Hz, J_{H7,H6} = 1.7 Hz, 1H, H-7), 5.18 (ddd, J_{H8,H7} = 7.9 Hz, J_{H8,H9b} = 5.2 Hz, J_{H8,H9a} = 2.7 Hz, 1H, H-8), 4.86 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.8 Hz, J_{H4,H5} = 10.5 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.7 Hz, 1H, H-4), 4.25 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.6 Hz, J_{H9a,H8} = 2.7 Hz, 1H, H-9a), 4.06 (dd, J_{H9b,H9ba} = 12.6 Hz, J_{H9b,H8} = 5.2 Hz, 1H, H-9b), 4.05 (dd, J_{H6,H5} = 10.3 Hz, J_{H6,H7} = 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.02 (ddd, J_{H5,H6} = 10.3 Hz, J_{H5,H4} = 10.5 Hz, J_{H5,NH} = 9.5 Hz, 1H, H-5), 3.62 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.83 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.9 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.7 Hz, 1H, H-3eq), 2.15 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 12.9 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.09, 2.02, 2.00, 1.98 (s, 4x3H, 4OAc), 1.84 (s, 3H, NHAc)

$[\alpha]_D^{28} = 34.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 141°C

5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-phenylsulfonyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-non-2-ulopyranosonic acid



Procedure: To a vigorously stirred biphasic solution of compound **113** (4.80 g, 8.40 mmol, 1.0 eq) and sodium periodate (7.00 g, 33.6 mmol, 4.0 eq) in CCl₄ (12.0 mL), MeCN (12.0 mL) and H₂O (18.0 mL) was added a catalytic amount of ruthenium trichloride hydrated (52.0 mg, 0.25 mmol, 0.03 eq). The reaction was monitored by TLC until completion was reached. After 4 hours at room temperature, the mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with a saturated aqueous HCl 1N solution, dried over Na₂SO₄, filtered on a pad of celite and all volatiles were removed under reduced pressure to afford **111** as a white powder (4.40 g, 87%, mixture of two diastereoisomers α/β : 1/4).

Description of the major β -isomer

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₅H₃₁NO₁₄SNa : 624.1363, found : 624.1356

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 7.94-7.92 (m, 2H, 2H-aro), 7.70-7.67 (m, 1H, 1H-aro), 7.59-7.55 (m, 2H, 2H-aro), 6.15 (d, J_{NH,H5} = 10.1 Hz, 1H, NHAc), 5.60 (ddd, J_{H4,H3ax} = 9.9 Hz, J_{H4,H5} = 9.7 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.8 Hz, 1H, H-4), 5.38 (dd, J_{H7,H8} = 5.6 Hz, J_{H7,H6} = 2.5 Hz, 1H, H-7), 5.32 (ddd, J_{H8,H9b} = 5.9 Hz, J_{H8,H7} = 5.6 Hz, J_{H8,H9a} = 2.3 Hz, 1H, H-8), 5.02 (dd, J_{H6,H5} = 10.9 Hz, J_{H6,H7} = 2.5 Hz, 1H, H-6), 4.39 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.4 Hz, J_{H9a,H8} = 2.3 Hz, 1H, H-9a), 4.14-4.16 (m, 2H, H-9b, H-5), 3.01 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 15.2 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.24 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 15.2 Hz, J_{H3ax,H4} = 9.9 Hz, 1H, H-3ax), 2.13, 2.08, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.92 (s, 3H, NHAc)

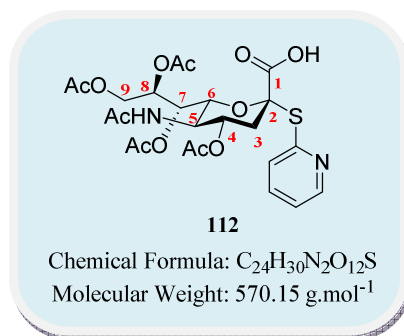
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 171.5, 171.4, 170.9, 170.7, 170.2, 165.3 (6C, 6CO), 135.1, 134.2, 130.4, 129.3 (6C, 6C-aro), 95.6 (C-2), 75.8 (C-6), 70.6 (C-8), 68.5 (C-4), 68.2 (C-7), 62.5 (C-9), 48.6 (C-5), 31.5 (C-3), 22.9 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

[α]_D²⁸ = -31.5 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 126 °C

5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonic acid



Procedure:

To a solution of **117** (2.60 g, 4.26 mmol, 1.0 eq) in THF (50.0 mL) under argon were added successively tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (492 mg, 0.43 mmol, 10% mol) and morpholine (12.0 mL, 128 mmol, 30 eq) and the mixture was stirred for 1h at room temperature. The solution was filtered on a pad of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The remaining residue was purified using flash chromatography (DCM/MeOH : 9/1 to 8/2) to afford **112** as a pale yellow solid (2.18 g, 90%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₀N₂O₁₂SNa : 593.1417, found : 593.1405

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 1H-aro), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 1H-aro), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 1H-aro), 7.31 (dd, J = 7.7 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, 1H-aro), 6.59 (d, $J_{\text{NH,H5}}$ = 10.1 Hz, 1H, NHAc), 5.37 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}}$ = 10.8 Hz, $J_{\text{H4,H5}}$ = 10.1 Hz, $J_{\text{H4,H3eq}}$ = 5.4 Hz, 1H, H-4), 5.34 (dd, $J_{\text{H7,H8}}$ = 8.1 Hz, $J_{\text{H7,H6}}$ = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.08 (ddd, $J_{\text{H8,H7}}$ = 8.1 Hz, $J_{\text{H8,H9b}}$ = 5.5 Hz, $J_{\text{H8,H9a}}$ = 2.8 Hz, 1H, H-8), 4.19 (q, $J_{\text{H5,H4}}$ = $J_{\text{H5,H6}}$ = $J_{\text{H5,NH}}$ = 10.1 Hz, 1H, H-5), 4.09 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}}$ = 12.2 Hz, $J_{\text{H9a,H8}}$ = 2.8 Hz, 1H, H-9a), 4.04 (dd, $J_{\text{H6,H5}}$ = 10.1 Hz, $J_{\text{H6,H7}}$ = 1.8 Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd, $J_{\text{H9b,H9a}}$ = 12.2 Hz, $J_{\text{H9b,H8}}$ = 5.5 Hz, 1H, H-9b), 2.88 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}}$ = 12.3 Hz, $J_{\text{H3eq,H4}}$ = 5.4 Hz, 1H, H-3eq), 2.17, 2.10, 2.07 (s, 3x3H, 3OAc), 2.05 (m, 1H, H-3ax), 2.04 (s, 3H, OAc), 1.94 (s, 3H, NHAc)

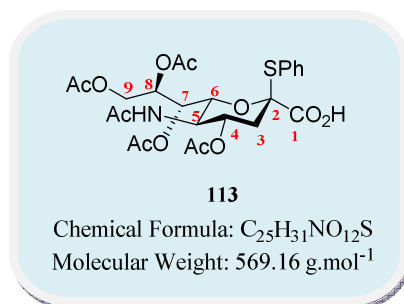
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.9, 170.6, 170.5, 170.4, 169.9, 169.7 (6C, 6CO), 153.7, 147.3, 139.3, 124.6, 121.8 (5C, 5C-aro), 85.7 (C-2), 74.8 (C-6), 69.9 (C-4), 68.8 (C-8), 66.8 (C-7), 61.6 (C-9), 49.3 (C-5), 37.8 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ = 35.8 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 106°C

5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-thiophenyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galactonon-2-ulopyranosonic acid



Procedure:

To a solution of carboxylic acid **82** (22.0 g, 42.0 mmol, 1.0 eq) in DCM (200 mL) were successively added thiophenol (17.0 mL, 168 mmol, 4.0 eq) and boron trifluoride etherate (21.0 mL, 168 mmol, 4.0 eq) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography (DCM/methanol : 9/1) to afford the expected compound **113** as a white powder (14.6 g, 61%, two diastereoisomers α/β : 1/4).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{25}H_{31}NO_{12}SNa$: 592.1465, found : 592.1451

NMR 1H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 7.59-7.56 (m, 2H, 2H-aro), 7.41-7.32 (m, 3H, 3H-aro), 5.66 (d, $J_{NH,H5} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.48 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.3 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.42 (dd, $J_{H7,H8} = 4.6 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.11 (ddd, $J_{H8,H9b} = 7.6 \text{ Hz}$, $J_{H8,H7} = 4.6 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.63 (dd, $J_{H6,H5} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{H6,H7} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.40 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.3 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.19 (q, $J_{H5,H4} = J_{H5,H6} = J_{H5,NH} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.95 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{H9b,H8} = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 2.55 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 14.5 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.16, 2.13 (s, 2x3H, 2OAc), 2.12 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 14.5 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.04, 1.99 (s, 2x3H, 2OAc), 1.92 (s, 3H, NHAc)

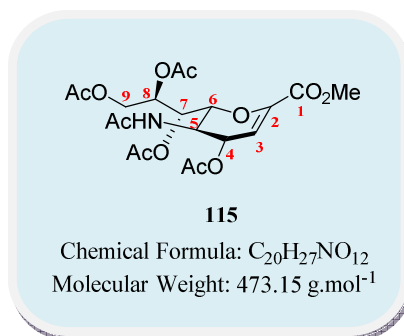
NMR ^{13}C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 171.5, 171.1, 170.9, 170.8, 170.3, 168.5 (6C, 6CO), 136.3, 130.1, 129.4, 128.2 (6C, 6C-aro), 88.6 (C-2), 73.4 (C-6), 71.8 (C-8), 69.0 (C-7), 68.5 (C-4), 62.8 (C-9), 49.3 (C-5), 36.3 (C-3), 23.0 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -68.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 124 °C

Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enoate



Procedure:

Compound **115** (270 mg, 15%) was obtained as a by product in the thioglycosylation reaction of the chloride derivative **13** (3.75 mmol) using tetrabutylammoniumhydrogen sulphate (1.27 g, 3.75 mmol, 1.0 eq) and 2-mercaptopyridine (1.60 g, 14.2 mmol, 4.0 eq) in the biphasic system EtOAc (20.0 mL)/aqueous 1M sodium carbonate solution (20.0 mL).

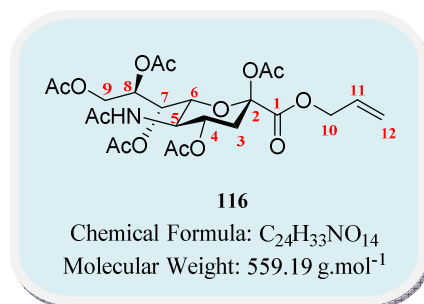
H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{20}H_{27}NO_{12}Na$: 496.1431, found : 496.1417

NMR 1H ($CDCl_3$, 360MHz)

δ (ppm) 6.03 (d, $J_{H3,H4} = 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 5.55-5.48 (m, 2H, NHAc, H-4), 5.38 (ddd, $J_{H8,H9b} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{H8,H7} = 4.7 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.60 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.5 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.43-4.38 (m, 2H, H-6, H-7), 4.21 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.5 \text{ Hz}$, $J_{H9b,H8} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.14 (q, $J_{H5,H6} = J_{H5,H4} = J_{H5,NH} = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.14, 2.09, 2.08, 2.07 (s, 4x3H, 4OAc), 1.95 (s, 3H, NHAc)

Allyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Cesium carbonate (4.70 g, 14.5 mmol, 1.5 eq) and allylbromide (1.25 mL, 14.5 mmol, 1.5 eq) were successively added to sialic acid **82** (5.00 g, 9.60 mmol, 1.0 eq) dissolved in DMF (50.0 mL) and the resulting solution was stirred for 4h at room temperature. After this period, DMF was evaporated under reduced pressure. The crude residue was dissolved in DCM (40 mL), washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and the aqueous layers were extracted twice with DCM. The organic layers were combined, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 3/1) affording compound **116** as a white powder (4.60 g, 85%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₃NO₁₄Na : 582.1799, found : 582.1807

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 5.94 (ddt, J_{H11,H12a} = 16.8 Hz, J_{H11,H12b} = 10.6 Hz, J_{H11,H10} = 5.9 Hz, 1H, H-11), 5.42-5.35 (m, 2H, H-7, H-12a), 5.32-5.27 (m, 2H, H-4, H-12b), 5.12 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.4 Hz, J_{H8,H7} = 5.4 Hz, J_{H8,H9a} = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.73-4.68 (m, 2H, H-10), 4.49 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.2 Hz, J_{H9a,H8} = 2.5 Hz, 1H, H-9a), 4.20-4.14 (m, 3H, H-5, H-6, H-9b), 2.60 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.3 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.7 Hz, 1H, H-3eq), 2.18, 2.17 (s, 2x3H, 2OAc), 2.12 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.3 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.7 Hz, 1H, H-3ax), 2.09, 2.06 (s, 3x3H, 3OAc), 1.93 (s, 3H, NHAc)

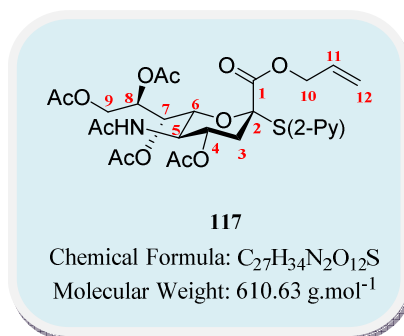
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.7, 170.5, 170.3, 170.2, 170.1, 168.2, 165.4 (7C, 7CO), 131.1 (C-11), 118.9 (C-12), 97.5 (C-2), 72.7 (C-6), 71.4 (C-8), 68.4 (C-4), 67.8 (C-7), 67.0 (C-10), 62.1 (C-9), 49.0 (C-5), 35.8 (C-3), 23.0 (NCOCH₃), 20.8, 20.7, 20.6 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -24.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 91°C

Allyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Methanol (36.0 mL) was added dropwise to acetyl chloride (90.0 mL) at 0°C. The reaction mixture was transferred to a cold 0°C solution of compound **116** (4.80 g, 8.58 mmol, 1.0 eq) dissolved in DCM (90.0 mL) and acetyl chloride (90.0 mL). The reaction was vigorously stirred to room temperature overnight. Volatiles were evaporated under reduced pressure. The chloride intermediate thus obtained was dissolved in EtOAc (40 mL) and aqueous 1M sodium carbonate solution (40 mL). Tetrabutylammoniumhydrogen sulphate (2.90 g, 8.58 mmol, 1.0 eq) and 2-mercaptopyridine (3.90 g, 34.3 mmol, 4.0 eq) were successively added to the solution which was vigorously stirred at room temperature for 4h. EtOAc (20 mL) was added to the reaction mixture and the organic layer was separated, washed twice with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, twice with water and with brine. The organic extract was then dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford compound **117** as a white pale yellow powder (3.50 g, 66%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₃₄N₂O₁₂SNa : 633.1730, found : 633.1742

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 8.48 (ddd, $J = 4.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.69 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.58 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.20 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, 1H-aro), 5.80 (ddt, $J_{H11,H12a} = 16.8$ Hz, $J_{H11,H12b} = 10.5$ Hz, $J_{H11,H10} = 6.0$ Hz, 1H, H-11), 5.34 (dd, $J_{H7,H8} = 8.1$ Hz, $J_{H7,H6} = 2.1$ Hz, 1H, H-7), 5.33-5.20 (m, 3H, H-8, H-12), 5.17 (d, $J_{NH,H5} = 10.7$ Hz, 1H, NHAc), 4.93 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.8$ Hz, $J_{H4,H5} = 10.7$ Hz, $J_{H4,H3eq} = 4.8$ Hz, 1H, H-4), 4.62 (ddt, $J_{H10a,H10b} = 13.0$ Hz, $J_{H10a,H11} = 6.0$ Hz, $J_{H10a,H12} = 1.2$ Hz, 1H, H-10a), 4.55 (ddt, $J_{H10b,H10a} = 13.0$ Hz, $J_{H10b,H11} = 6.0$ Hz, $J_{H10b,H12} = 1.2$ Hz, 1H, H-10b), 4.31 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.3$ Hz, $J_{H9a,H8} = 2.7$ Hz, 1H, H-9a), 4.19 (dd, $J_{H6,H5} = 10.7$ Hz, $J_{H6,H7} = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 4.13 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.3$ Hz, $J_{H9b,H8} = 5.4$ Hz, 1H, H-9b), 4.07 (q, $J_{H5,H4} = J_{H5,H6} = J_{H5,NH} = 10.7$ Hz, 1H, H-5), 2.92 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 12.8$ Hz, $J_{H3eq,H4} = 4.8$ Hz, 1H, H-3eq), 2.22 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 12.8$ Hz, $J_{H3ax,H4} = 11.8$ Hz, 1H, H-3ax), 2.14, 2.09, 2.05, 2.04 (s, 4x3H, 4OAc), 1.90 (s, 3H, NHAc)

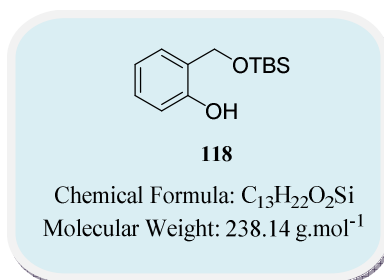
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.8, 170.6, 170.1, 170.0, 167.4 (6C, 6CO), 147.1, 139.4 (2 or 3C, C-aro), 131.0 (C-11), 129.0, 122.8 (2 or 3C, C-aro), 119.4 (C-12), 86.0 (C-2), 74.5 (C-6), 69.3 (2C, C-8, C-4), 67.4 (C-7), 66.9 (C-10), 61.9 (C-9), 49.4 (C-5), 38.5 (C-3), 23.2 (NCOCH₃), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 5.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 98°C

2-(*t*-Butyldimethylsilyl)oxymethylphenol



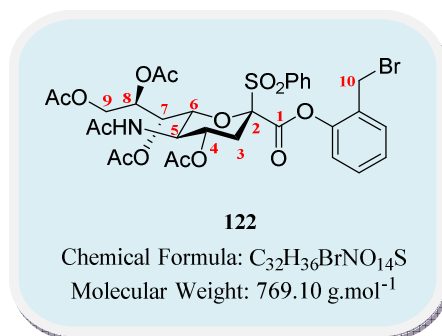
Procedure:

2-hydroxybenzyl alcohol (2.00 g, 16.1 mmol, 1.0 eq) and dimethylaminopyridine (cat) were dissolved in dry DCM (20.0 mL) under argon. The solution was cooled to 0°C, triethylamine (3.86 mL, 24.2 mmol, 1.5 eq) and *t*-butyldimethylsilylchloride (1.72 g, 16.1 mmol, 1.0 eq) were successively added to the mixture. The reaction was stirred at 0°C and allowed to reach room temperature overnight. Concentration under reduced pressure and purification using flash chromatography (DCM) furnished compound **118** as a colorless oil (2.80 g, 73%).

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 8.02 (s, 1H, OH), 7.20-6.80 (m, 4H, 4H-aro), 4.91 (s, 2H, CH₂), 0.94 (s, 9H, tBu), 0.14 (s, 2x3H, 2Me)

(2'-Bromomethyl)phenyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-phenylsulfonyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

To a solution of imidazole (192 mg, 2.80 mmol, 4.0 eq) dissolved in DCM (5.0 mL) under argon at 0°C were successively added triphenylphosphine (372 mg, 1.42 mmol, 2.0 eq) in DCM (1.40 mL) and dibromine (73 μL, 1.42 mmol, 2.0 eq) in DCM (0.70 mL). The resulting mixture was then transferred into another flask containing sialic ester **126** (500 mg, 0.71 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.0 mL). The resulting solution was stirred for 4h at room temperature, then washed with a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$. The aqueous layer was extracted twice with DCM, and combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (DCM/methanol : 100/0 to 97/3) to afford the title compound **122** as a white powder (125 mg, 23%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{32}H_{36}BrNO_{14}SNa$: 792.0938, found : 792.0912

NMR 1H ($CDCl_3$, 360MHz)

δ (ppm) 8.03-7.98 (m, 2H, 2H-aro), 7.75-7.68 (m, 1H, 1H-aro), 7.63-7.57 (m, 2H, 2H-aro), 7.45-7.41 (m, 1H, 1H-aro), 7.27-7.21 (m, 2H, 2H-aro), 6.83-6.78 (m, 1H, 1H-aro), 5.66 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 9.5 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 8.6 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.55 (d, $J_{NH,H5} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.45 (dd, $J_{H7,H8} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.42 (ddd, $J_{H8,H7} = 7.1 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9b} = 5.1 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.12 (dd, $J_{H6,H5} = 11.0 \text{ Hz}$, $J_{H6,H7} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.59 (d, $J_{H10a,H10b} = 10.4 \text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.41 (d, $J_{H10b,H10a} = 10.4 \text{ Hz}$, 1H, H-10b), 4.41 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.25 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{H9b,H8} = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.08 (ddd, $J_{H5,H6} = 11.0 \text{ Hz}$, $J_{H5,NH} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{H5,H4} = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.29 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.51 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.17, 2.04, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc), 2.00 (s, 3H, NHAc)

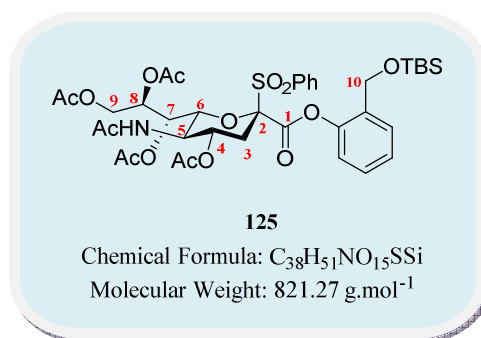
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

δ (ppm) 170.5, 170.1, 163.4 (6C, 6CO), 148.5, 135.1, 131.1, 130.4, 129.7, 129.3, 126.9, 121.7 (12C, 12C-aro), 96.5 (C-2), 75.1 (C-6), 70.1 (C-8), 68.3 (C-4 or C-7), 67.9 (C-4 or C-7), 61.9 (C-9), 49.5 (C-5), 32.1 (C-3), 26.9 (C-10), 23.2 ($NCO\text{CH}_3$), 21.1, 20.9, 20.8 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -24.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

m.p = 103°C

(2'-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-phenylsulfonyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions I**, from sialic acid **111** (1.50 g, 2.50 mmol, 1.0 eq), *N*-methylimidazole (0.65 mL, 8.25 mmol, 3.3 eq), MNST (1.10 g, 3.75 mmol, 1.5 eq) and phenol **118** (0.89 g, 3.75 mmol, 1.5 eq) in DCM (20.0 mL). The solution was stirred at room temperature overnight. After solvent evaporation the residue was purified using flash chromatography (DCM/methanol : 100/0 to 98/2) to afford compound **125** as a white powder (1.40 g, 70%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{38}H_{51}NO_{15}SSiNa$: 844.2646, found : 844.2624

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm) 7.98-7.94 (m, 2H, 2H-aro), 7.75-7.69 (m, 1H, 1H-aro), 7.62-7.53 (m, 2H, 2H-aro), 7.28-7.23 (m, 3H, 3H-aro), 6.84-6.78 (m, 1H, 1H-aro), 5.68 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H4,H5}} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.53 (d, $J_{\text{NH,H5}} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.44 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 6.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H7,H6}} = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.28 (ddd, $J_{\text{H8,H7}} = 6.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8,H9b}} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.11 (dd, $J_{\text{H6,H5}} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H6,H7}} = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.75 (d, $J_{\text{H10a,H10b}} = 14.6 \text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.70 (d, $J_{\text{H10b,H10a}} = 14.6 \text{ Hz}$, 1H, H-10b), 4.36 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.21 (dd, $J_{\text{H9b,H9a}} = 12.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H9b,H8}} = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.08 (q, $J_{\text{H5,H4}} = J_{\text{H5,H6}} = J_{\text{H5,NH}} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.25 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 14.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.44 (dd, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = 14.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H3ax,H4}} = 10.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.15, 2.13, 2.04, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc), 1.98 (s, 3H, NHAc), 0.95 (s, 9H, *t*-Bu), 0.12 (s, 6H, Me)

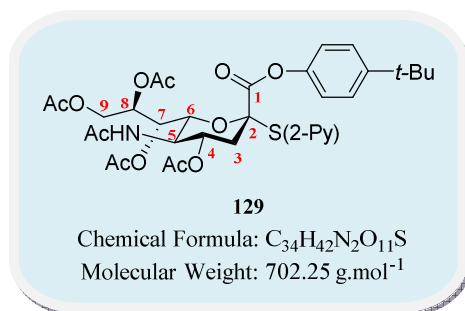
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) 170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 163.3 (6C, 6CO), 135.1, 134.9, 133.1, 130.4, 129.3, 128.0, 127.8, 126.6 (12C, 12C-aro), 96.1 (C-2), 75.2 (C-6), 70.3 (C-8), 68.4 (C-4), 67.8 (C-7), 61.7 (C-9), 59.9 (C-10), 49.4 (C-5), 31.8 (C-3), 25.7 (3C, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 23.2 (NCOCH_3), 21.1, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc), 18.3 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), -5.4 (2C, Me)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -26.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 105 °C

(4'-*t*-Butyl)phenyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions II**, from carboxylic acid **112** (50.0 mg, 0.088 mmol, 1.0 eq), DCC (27.0 mg, 0.13 mmol, 1.5 eq), DMAP (32.0 mg, 0.26 mmol, 3.0 eq), and 4-*t*-butylphenol (33.0 mg, 0.22 mmol, 2.5 eq) in DCM (1.5 mL) and resulting solution stirred overnight at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 2/8 to 0/1) to afford compound **129** as a white powder (49.4 mg, 80%).

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **112** (70.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (29 μ L, 0.18 mmol, 1.5 eq), triethylamine (25 μ L, 0.18 mmol, 1.5 eq), DMAP (30.0 mg, 0.25 mmol, 2.0 eq) and 4-*t*-butylphenol (38.0 mg, 0.25 mmol, 2.0eq) in DCM (1.5 mL) and resulting solution stirred overnight at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 2/8 to 0/1) to afford compound **129** as a white powder (67.8 mg, 75%).

H.R.M.S. (ESI, m/z):

Calculated for C₃₄H₄₂N₂O₁₁SNa : 725.2356, found : 725.2351

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 8.55-8.51 (m, 1H, 1H-aro), 7.70 (dt, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.59 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.38-7.33 (m, 2H, 2H-aro), 7.26-7.20 (m, 1H, 1H-aro), 6.94-6.89 (m, 2H, 2H-aro), 5.36 (dd, $J_{H7,H8} = 7.5$ Hz, $J_{H7,H6} = 1.9$ Hz, 1H, H-7), 5.30 (d, $J_{NH,H5} = 10.3$ Hz, 1H, H-5), 5.24 (ddd, $J_{H8,H7} = 7.5$ Hz, $J_{H8,H9b} = 5.2$ Hz, $J_{H8,H9a} = 2.6$ Hz, 1H, H-8), 5.12 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.9$ Hz, $J_{H4,H5} = 10.3$ Hz, $J_{H4,H3eq} = 4.6$ Hz, 1H, H-4), 4.37 (dd, $J_{H6,H5} = 10.8$ Hz, $J_{H6,H7} = 1.9$ Hz, 1H, H-6), 4.29 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.4$ Hz, $J_{H9a,H8} = 2.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.17-4.09 (m, 2H, H-5, H-9b), 3.09 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 12.7$ Hz, $J_{H3eq,H4} = 4.6$ Hz, 1H, H-3eq), 2.29 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 12.7$ Hz, $J_{H3ax,H4} = 11.9$ Hz, 1H, H-3ax), 2.16, 2.07, 2.02, 1.94 (s, 4x3H, 4OAc), 1.91 (s, 3H, NHAc), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu)

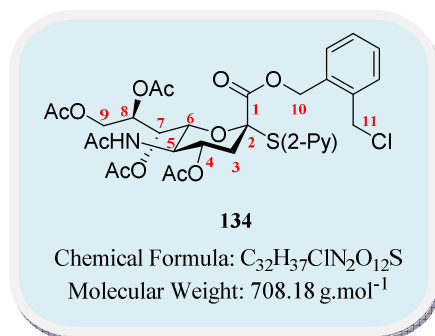
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 170.8, 170.6, 170.2, 170.1, 166.8 (6C, 6CO), 149.8, 147.9, 137.3, 128.3, 126.3, 122.7, 120.5, 124.8 (11C, 11C-aro), 86.0 (C-2), 74.8 (C-6), 69.6 (C-4), 69.2 (C-8), 67.6 (C-7), 61.9 (C-9), 49.3 (C-5), 49.2 (C(CH₃)₃), 38.6 (C-3), 31.3 (3C, C(CH₃)₃), 23.2 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = 21.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 141°C

(2'-Chloromethyl)benzyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Compound **134** (30.0 mg, 25%) was obtained as undesired product according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **112** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (41 μL , 0.26 mmol, 1.5 eq), triethylamine (39 μL , 0.26 mmol, 1.5 eq), DMAP (2.0 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) and (2-bromomethyl)benzyl alcohol (140 mg, 0.70 mmol, 4.0 eq) in DCM (2.5 mL).

Compound **134** (66.0 mg, 60%) was also obtained as undesired product from reaction of the alcohol **135** (108 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) using mesyl chloride (24 μL , 0.31 mmol, 2.0 eq) and triethylamine (43 μL , 0.31 mmol, 2.0 eq) in DCM (2.0 mL).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{32}H_{37}ClN_2O_{12}SNa$: 731.1653, found : 731.1653

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm) 8.36 (ddd, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.59 (dt, $J = 1.9 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.41 (dt, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.36-7.29 (m, 4H, 4H-aro), 7.12 (ddd, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 5.33 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 7.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.29-5.23 (m, 2H, H-10), 5.28 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 7.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.88 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 12.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.61 (d, $J_{\text{H}11\text{a},\text{H}11\text{b}} = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 4.65 (d, $J_{\text{H}11\text{b},\text{H}11\text{a}} = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 4.27 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.25 (dd, $J_{\text{H}6,\text{H}5} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6,\text{H}7} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.14-4.05 (m, 2H, H-5, H-9b), 2.89 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.20 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 13.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.12, 2.09, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc), 1.88 (s, 3H, NHAc)

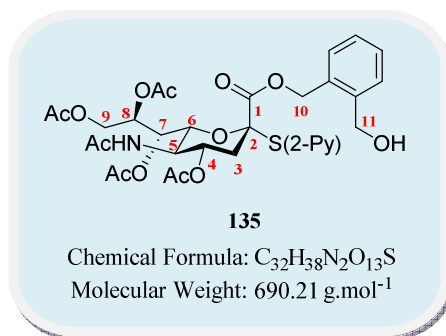
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) 170.7, 170.5, 170.1, 170.0, 169.9, 167.7 (6C, 6CO), 153.1, 149.7, 137.2, 136.4, 133.3, 130.7, 130.4, 129.3, 129.0, 128.1, 122.5 (11C, 11C-aro), 85.9 (C-2), 74.6 (C-6), 69.4 (C-4), 69.3 (C-8), 67.4 (C-7), 65.4 (C-10), 61.9 (C-9), 49.3 (C-5), 43.5 (C-11), 38.4 (C-3), 23.2 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -7.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 96°C

(2'-Hydroxymethyl)benzyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions II**, from carboxylic acid **112** (200 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq), DCC (107 mg, 0.52 mmol, 1.5 eq), DMAP (128 mg, 1.05 mmol, 3.0 eq), and (2-hydroxymethyl)benzyl alcohol (194 mg, 1.40 mmol, 4.0 eq) in DCM (10.0 mL) and the resulting solution stirred overnight at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc) to afford compound **135** as a white powder (138 mg, 57%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₂H₃₈N₂O₁₃SNa : 713.1992, found : 713.1983

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 8.32 (ddd, J = 4.9 Hz, J = 2.0 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 1H-aro), 7.66 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, 1H-aro), 7.54 (dt, J = 7.8 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 1H-aro), 7.42-7.22 (m, 4H, 4H-aro), 7.17 (ddd, H = 7.8 Hz, J = 4.9 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, 1H-aro), 5.84 (d, J_{NH,H5} = 10.2 Hz, 1H, NHAc), 5.30 (dd, J_{H7,H8} = 8.0 Hz, J_{H7,H6} = 2.1 Hz, 1H, H-7), 5.27 (d, J_{H10a,H10b} or J_{H11a,H11b} = 14.5 Hz, 1H, H-10a or H-11a), 5.13 (d, J_{H10b,H10a} or J_{H11b,H11a} = 14.5 Hz, 1H, H-10b or H-11b), 5.12 (ddd, J_{H8,H7} = 8.0 Hz, J_{H8,H9b} = 5.2 Hz, J_{H8,H9a} = 2.9 Hz, 1H, H-8), 4.89 (d, J_{H10a,H10b} or J_{H11a,H11b} = 13.1 Hz, 1H, H-10a or H-11a), 4.88 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.7 Hz, J_{H4,H5} = 10.2 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.9 Hz, 1H, H-4), 4.67 (d, J_{H10b,H10a} or J_{H11b,H11a} = 13.1 Hz, 1H, H-10b or H-11b), 4.25 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.3 Hz, J_{H9a,H8} = 2.9 Hz, 1H, H-9a), 4.15-4.06 (m, 3H, H-6, H-9b, OH), 4.05 (q, J_{H5,H4} = J_{H5,H6} = J_{H5,NH} = 10.2 Hz, 1H, H-5), 2.88 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.1 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.9 Hz, 1H, H-3eq), 2.14-2.10 (m, 1H, H-3ax), 2.12, 2.02, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.85 (s, 3H, NHAc)

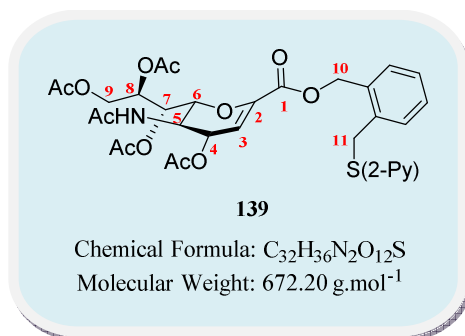
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.9, 170.6, 170.2, 170.0, 169.9, 167.3 (6C, 6CO), 149.5, 140.4, 137.7, 132.4, 130.9, 130.1, 129.2, 127.7, 123.2 (11C, 11C-aro), 86.1 (C-2), 74.5 (C-6), 69.5 (C-4), 69.4 (C-8), 67.4 (C-7), 66.5 (C-10 or C-11), 62.7 (C-10 or C-11), 61.9 (C-9), 49.1 (C-5), 38.3 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -3.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 95°C

(2'-(2''-Thiopyridyl)methyl)benzyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enoate



Procedure:

Compound **139** (29.3 mg, 61%) was isolated as the main product from the bromination of the chloride derivative **134** (55.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) with KBr (25.5 mg, 0.21 mmol, 3.0 eq) in DMF (1.0 mL).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₂H₃₆N₂O₁₂SNa : 695.1887, found : 695.1864

NMR ¹H₂(CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 8.53-8.45 (m, 1H, 1H-aro), 7.55-7.47 (m, 2H, 2H-aro), 7.43-7.37 (m, 1H, 1H-aro), 7.35-7.29 (m, 2H, 2H-aro), 7.22-7.15 (m, 1H, 1H-aro), 7.06-6.99 (m, 1H, 1H-aro), 6.04 (d, J_{H3,H4} = 3.0 Hz, 1H, H-3), 5.56-5.36 (m, 6H, H-4, H-7, H-8, NHAc, H-10), 4.60-4.51 (m, 3H, H-9a, H-11), 4.45-4.39 (m, 2H, H-5, H-6), 4.25 (dd, J_{H9b,H9a} = 12.9 Hz, J_{H9b,H8} = 7.4 Hz, 1H, H-9b), 2.11, 2.09, 2.06, 2.04 (s, 4x3H, 4OAc), 1.95 (s, 3H, NHAc)

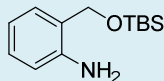
NMR ¹³C₂(CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.6, 170.5, 170.1, 170.0 (6C, 6CO), 158.4 (C-2), 149.4, 136.7, 136.1, 130.6, 130.2, 129.1, 127.7, 122.1, 119.8 (11C, 11C-aro), 107.8 (C-3), 76.6 (C-6), 70.4 (C-4), 67.7 (C-8 or C-7), 67.6 (C-8 or C-7), 65.2 (C-10), 61.7 (C-9), 46.6 (C-5), 33.9 (C-11), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

[α]_D²⁸ = 3.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 92°C

(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl) aniline



141

Chemical Formula: C₁₃H₂₃NOSi
Molecular Weight: 237.15 g.mol⁻¹

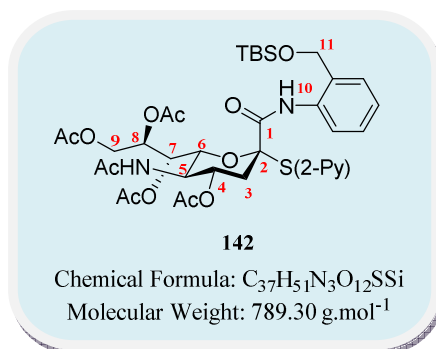
Procedure:

Imidazole (830 mg, 12.2 mmol, 1.5 eq) and *t*-butyldimethylsilyl chloride (1.22 g, 8.12 mmol, 1.0 eq) were added to a solution of hydroxymethylaniline (1.00 g, 8.12 mmol, 1.0 eq) in DCM (40.0 mL) at 0°C. The solution was stirred overnight at room temperature. The solution was then concentrated under reduced pressure and the residue was purified using flash chromatography (DCM) affording the aniline derivative **141** as a colorless oil (1.87 g, 97%).

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 7.16-7.10 (m, 1H, 1H-aro), 7.08-7.03 (m, 1H, 1H-aro), 6.76-6.69 (m, 2H, 2H-aro), 4.72 (s, 2H, CH₂), 0.92 (s, 9H, *t*Bu), 0.09 (s, 2x3H, 2Me)

(2'-*t*-Butyldimethylsilyloxymethyl)phenyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosamide



Procedure:

Prepared according to general **procedure B, conditions I**, from carboxylic acid **112** (50.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq), BOP reagent (42.6 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq), HOBT (13.0 mg, 0.10 mmol, 1.1 eq), aniline **141** (31.2 mg, 0.13 mmol, 1.5 eq) and DIPEA (58 μ L, 0.35 mmol, 4.0 eq) in DCM/DMF (2.0 mL/0.5 mL) and the resulting solution stirred overnight at room temperature. After evaporation, the crude mixture was purified using flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 2/8 to 0/1) to afford compound **142** as a white powder (55.0 mg, 80%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{37}H_{51}N_3O_{12}SSiNa$: 812.2860, found : 812.2834

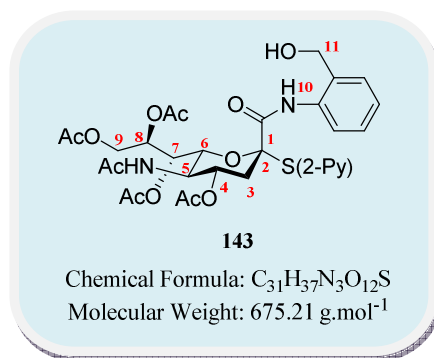
NMR 1H ((CD_3) $_2CO$, 360MHz)

δ (ppm) 9.84 (s, 1H, NH-10), 8.60 (ddd, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.85 (dt, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.69 (dt, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.62-7.47 (m, 2H, 1H-aro), 7.37-7.28 (m, 2H, 2H-aro), 7.22 (dt, $J = 1.3 \text{ Hz}$, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.11 (d, $J_{NH,H5} = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.46 (ddd, $J_{H8,H7} = 7.9 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9b} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.42 (dd, $J_{H7,H8} = 7.9 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.21 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.4 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 10.8 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.82 (d, $J_{H11a,H11b} = 14.2 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 4.67 (d, $J_{H11b,H11a} = 14.2 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 4.61 (dd, $J_{H6,H5} = 10.8 \text{ Hz}$, $J_{H6,H7} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.37 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.17 (q, $J_{H5,H4} = J_{H5,H6} = J_{H5,NH} = 10.8 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.08 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.4 \text{ Hz}$, $J_{H9b,H8} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 3.04 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 13.1 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.18 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 13.1 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 11.4 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.10, 2.01, 2.00, 1.88 (s, 4x3H, 4OAc), 1.86 (s, 3H, NHAc), 0.94 (s, 9H, *t*Bu), 0.10 (s, 3H, Me), 0.09 (s, 3H, Me)

NMR ^{13}C ((CD_3) $_2CO$, 90MHz)

δ (ppm) 170.0, 169.9, 169.7, 169.6, 169.4, 166.9 (6C, 6CO), 154.8, 149.6, 137.5, 135.2, 133.8, 127.3, 127.1, 126.2, 125.2, 124.0, 122.2 (11C, 11C-aro), 86.6 (C-2), 74.8 (C-6), 69.5 (C-4), 69.2 (C-8), 67.9 (C-7), 62.7 (C-11), 62.1 (C-9), 48.8 (C-5), 39.1 (C-3), 25.5 (3C, $C(\underline{CH}_3)_3$), 22.3 ($NCO\underline{CH}_3$), 20.0, 19.9, 19.8 (4C, 4OAc), 18.4 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$), 18.0 (2C, Me).

(2'-Hydroxymethyl)phenyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosamide



Procedure:

A 1.0M THF solution of TBAF (88 μ L, 0.09 mmol, 2.0 eq) was added to a stirred solution of amide **142** (35.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq) in THF (1.0 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred 5 minutes at room temperature. The solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃, and the aqueous layer was twice extracted with DCM. The organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by flash chromatography (EtOAc) to afford amide **143** as a white powder (25.8 mg, 87%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₁H₃₇N₃O₁₂SNa : 698.1996, found : 698.1980

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 9.70 (s, 1H, NH-10), 8.55-8.51 (m, 1H, 1H-aro), 7.66 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, 1H-aro), 7.61-7.57 (m, 1H, 1H-aro), 7.43 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, 1H-aro), 7.27-7.17 (m, 4H, 4H-aro), 5.91 (d, J_{NH,H5} = 10.2 Hz, 1H, NHAc), 5.18-5.02 (m, 4H, H-4, H-8, H-11), 4.61 (dd, J_{H6,H5} = 10.2 Hz, J_{H6,H7} = 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.26 (q, J_{H5,H4} = J_{H5,H6} = J_{H5,NH} = 10.2 Hz, 1H, H-5), 5.24-4.18 (m, 1H, H-7), 4.12-4.02 (m, 2H, H-9), 3.16 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.2 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.4 Hz, 1H, H-3eq), 2.21 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.2 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.4 Hz, 1H, H-3ax), 2.14, 2.11, 2.07, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.87 (s, 3H, NHAc)

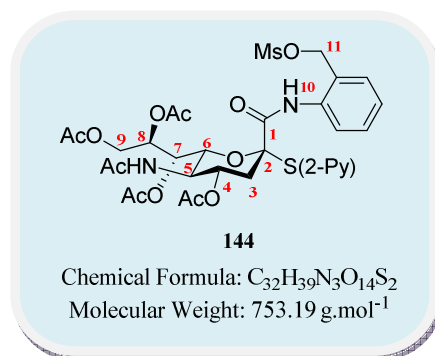
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 172.1, 171.4, 170.6, 170.4, 167.3 (6C, 6CO), 149.8, 137.1, 134.8, 130.7, 129.9, 129.4, 128.9, 126.8, 125.5, 123.0 (11C, 11C-aro), 87.2 (C-2), 74.9 (C-6), 69.9 (C-4 or C-8), 69.0 (C-4 or C-8), 68.5 (C-7), 65.6 (C-9), 62.9 (C-11), 48.4 (C-5), 37.8 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 21.4, 21.0, 20.8 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28}$ = -23.8 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 99°C

(2'-Mesyloxymethyl)phenyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosamide



Procedure:

To a stirred solution of amide **143** (50.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.0 mL) at 0°C were successively added mesyl chloride (16.9 mg, 0.15 mmol, 2.0 eq) and triethylamine (20 μ L, 0.15 mmol, 2.0 eq). The resulting solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was then washed with saturated aqueous NaHCO₃, and the aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 2/8 to 0/1) to afford amide **144** as a white powder (48.5 mg, 87%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₂H₃₉N₃O₁₄S₂Na : 776.1771, found : 776.1783

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 9.90 (s, 1H, NH-10), 8.58-8.54 (m, 1H, 1H-aro), 7.66 (dt, J = 7.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, 1H-aro), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1H-aro), 7.47 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 1H-aro), 7.34-7.18 (m, 3H, 3H-aro), 7.13 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 1H-aro), 6.12 (d, J_{NH,H5} = 9.5 Hz, 1H, NHAc), 5.41 (dd, J_{H7,H8} = 4.9 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.28-5.19 (m, 2H, H-4, H-8), 5.12 (d, J_{H11a,H11b} = 14.2 Hz, 1H, H-11a), 5.02 (d, J_{H11b,H11a} = 14.2 Hz, 1H, H-11b), 4.57 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.9 Hz, J_{H9a,H8} = 2.8 Hz, 1H, H-9a), 4.44 (dd, J_{H6,H5} = 10.7 Hz, J_{H6,H7} = 1.8 Hz, 1H, H-6), 4.22-4.12 (m, 2H, H-5, H-9b), 3.07 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 12.9 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.4 Hz, 1H, H-3eq), 2.98 (s, 3H, Me), 2.21-2.17 (m, 1H, H-3ax), 2.17, 2.11, 2.04, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc), 1.91 (s, 3H, NHAc)

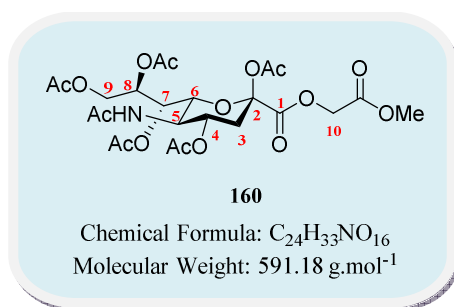
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 171.9, 170.6, 170.4, 169.7, 167.4 (6C, 6CO), 154.2, 149.9, 137.3, 134.9, 130.4, 129.2, 127.2, 126.8, 125.4, 122.4 (11C, 11C-aro), 87.7 (C-2), 77.8 (C-4 or C-8), 75.4 (C-6), 69.2 (C-4 or C-8), 68.8 (C-7), 62.8 (C-11), 62.4 (C-9), 48.7 (C-5), 38.8 (Me), 37.9 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 21.1, 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -2.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 98°C

Carbomethoxymethyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (1.20 g, 2.30 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.54 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), triethylamine 0.48 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), DMAP (140 mg, 1.15 mmol, 0.5 eq) and methyl glycolate **162** (1.24 g, 13.8 mmol, 6.0 eq) in DCM (45.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. After evaporating, the crude residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 3/1 to 1/1) affording ester **160** as a white solid (880 mg, 64%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₃NO₁₆Na : 614.1697, found : 614.1700

NMR ¹H (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 5.67 (d, J_{NH,H5} = 9.25 Hz, 1H, NHAc), 5.40 (dd, J_{H7,H8} = 4.5 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.31 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.7 Hz, J_{H4,H5} = 9.8 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.2 Hz, 1H, H-4), 5.04 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.9 Hz, J_{H8,H7} = 4.5 Hz, J_{H8,H9a} = 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.72 (s, 2H, H-10), 4.54 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.5 Hz, J_{H9a,H8} = 2.4 Hz, 1H, H-9a), 4.18-4.09 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.56 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.2 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.2 Hz, 1H, H-3eq), 2.16, 2.15 (s, 2x3H, 2OAc), 2.12 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.2 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.7 Hz, 1H, H-3ax), 2.06, 2.05, 2.03 (s, 3x3H, 3OAc), 1.90 (s, 3H, NHAc)

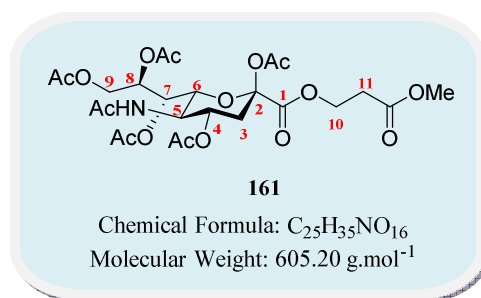
NMR ¹³C (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 170.9, 170.6, 170.5, 170.4, 170.3, 168.1, 167.4, 165.4 (8C, 8CO), 97.1 (C-2), 72.8 (C-6), 71.7 (C-8), 68.2 (C-4), 68.0 (C-7), 64.1 (C-9), 61.5 (C-10), 52.3 (OCH₃), 49.3 (C-5), 36.2 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.7, 20.6 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -2.5 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 78°C

Carbomethoxyethyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions I**, from sialic acid **82** (500 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq), *N*-methylimidazole (0.23 mL, 2.88 mmol, 3.0 eq), MNST (430 mg, 1.45 mmol, 1.5 eq) and methyl 3-hydroxypropanoate **164** (150 mg, 1.45 mmol, 1.5 eq) in DCM (20.0 mL). The residue was purified using flash chromatography (DCM/methanol : 95/5) to afford compound **161** as a white powder (180 mg, 30%).

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (1.20 g, 2.30 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.54 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.48 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), DMAP (140 mg, 1.15 mmol, 0.5 eq) and methyl 3-hydroxypropanoate **164** (1.40 g, 13.8 mmol, 6.0 eq) in DCM (45.0 mL). The reaction was stirred overnight at room temperature. The crude residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 3/1 to 1/1) affording ester **161** as a white solid (805 mg, 60%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₅H₃₅NO₁₆Na : 628.1854, found : 628.1860

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 5.69 (d, J_{NH,H5} = 4.5 Hz, 1H, NHAc), 5.33 (dd, J_{H7,H8} = 5.4 Hz, J_{H7,H6} = 1.2 Hz, 1H, H-7), 5.18 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.0 Hz, J_{H4,H5} = 10.0 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.7 Hz, 1H, H-4), 5.00 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.5 Hz, J_{H8,H7} = 5.4 Hz, J_{H8,H9a} = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.43-4.36 (m, 3H, H-9a, H-10), 4.10-4.03 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.65 (t, J_{H11,H10} = 6.3 Hz, 2H, H-11), 2.48 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.5 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.7 Hz, 1H, H-3eq), 2.13 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.5 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.0 Hz, 1H, H-3ax), 2.08, 2.01, 1.98 (s, 5x3H, 5OAc), 1.83 (s, 3H, NHAc)

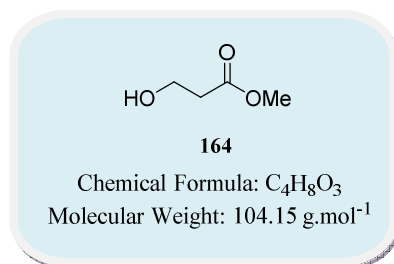
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.9, 170.7, 170.6, 170.3, 170.2, 170.1, 168.3, 165.3 (8C, 8CO), 97.5 (C-2), 72.7 (C-6), 71.1 (C-8), 68.3 (C-4), 67.6 (C-7), 62.0 (C-9), 61.4 (C-10), 51.8 (OCH₃), 49.1 (C-5), 35.6 (C-3), 33.0 (C-11), 23.1 (NCOCH₃), 20.8, 20.7, 20.6 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -2.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 88°C

Methyl 3-hydroxypropanoate



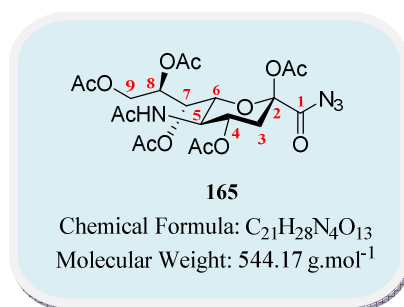
Procedure:

To a stirred solution of sodium methoxide (37.0 mg, 1.59 mmol, 0.1 eq) in anhydrous methanol (10.0 mL) was added β -propiolactone (1.00 mL, 15.9 mmol, 1.0 eq) at room temperature under argon. After 4h at 50°C, the reaction mixture was concentrated and purified using flash chromatography (DCM/methanol : 97/3) affording ester **164** as a colorless oil (1.30 g, 80%).

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 3.87 (t, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 3.72 (s, 3H, OMe), 2.59 (t, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 5.7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CO)

5-Acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosylazide



Procedure:

Compound **165** was obtained as the main product (57-85%) in esterification conditions following **procedure C**, **conditions IV** and starting from sialic acid derivative **82**.

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₁H₂₈N₄O₁₃Na : 567.1551, found : 567.1563

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 5.70 (d, J_{NH,H5} = 9.0 Hz, 1H, NHAc), 5.35 (dd, J_{H7,H8} = 5.2 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.22 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.0 Hz, J_{H4,H5} = 10.2 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.2 Hz, 1H, H-4), 5.06 (ddd, J_{H8,H9b} = 7.1 Hz, J_{H8,H7} = 5.2 Hz, J_{H8,H9a} = 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.51 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.6 Hz, J_{H9a,H8} = 2.4 Hz, 1H, H-9a), 4.13-4.07 (m, 3H, H-5, H-6, H-9b), 2.49 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.5 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.2 Hz, 1H, H-3eq), 2.10 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.5 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.0 Hz, 1H, H-3ax), 2.14, 2.12, 2.03, 2.01 (s, 5x3H, 5OAc), 1.86 (s, 3H, NHAc)

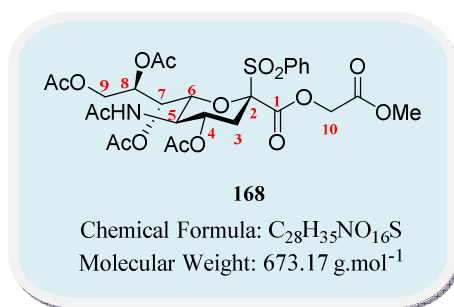
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 173.4, 170.8, 170.6, 170.3, 170.2, 168.2 (7C, 7CO), 97.8 (C-2), 72.9 (C-6), 71.2 (C-8), 68.1 (C-4), 67.7 (C-7), 62.0 (C-9), 49.1 (C-5), 35.7 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -1.6 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 83°C

Carbomethoxymethyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-phenylsulfonyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

To a stirred solution sialic acid derivative **111** (2.00 g, 3.30 mmol, 1.0 eq) in DCM (40.0 mL) was added EDCI (950 mg, 4.95 mmol, 1.5 eq) and DMAP (604 mg, 4.95 mmol, 1.5 eq). After 20 minutes methyl glycolate **162** (2.40 mL, 4.95 mmol, 1.5 eq) was added to the mixture and the reaction was stirred overnight at room temperature. The solution was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The resulting mixture was purified using flash chromatography (DCM/methanol : 100/0 to 97/3) affording the expected ester **168** as a white solid (650 mg, 30%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{28}H_{35}NO_{16}SNa$: 696.1574, found : 696.1563

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm) 7.94-7.57 (m, 5H, 5H-aro), 5.63 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H4,H5}} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.56 (d, $J_{\text{NH,H5}} = 9.9 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.39 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 4.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H7,H6}} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.20 (ddd, $J_{\text{H8,H9b}} = 7.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8,H7}} = 4.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.01 (dd, $J_{\text{H6,H5}} = 11.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{H6,H7}} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.50 (s, 2H, H-10), 4.41 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.2 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.10-4.02 (m, 2H, H-9b, H-5), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.36 (dd, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = 15.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H3ax,H4}} = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.11, 2.04, 2.03, 1.99 (s, 4x3H, 4OAc), 1.93 (s, 3H, NHAc)

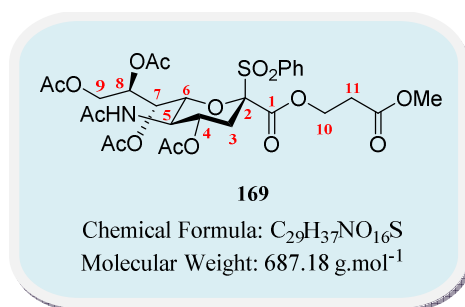
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 170.7, 170.6, 170.4, 170.1, 166.6, 164.5 (7C, 7CO), 134.9, 134.7, 130.3, 129.2 (6C, 6C-aro), 96.0 (C-2), 75.7 (C-6), 71.3 (C-8), 68.4 (C-7), 68.3 (C-4), 62.1 (C-9), 61.7 (C-10), 52.4 (OCH_3), 48.9 (C-5), 31.7 (C-3), 23.2 (NCOCH_3), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -5.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 93°C

Carbomethoxyethyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-phenylsulfonyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

To a stirred solution of sialic acid derivative **111** (2.00 g, 3.30 mmol, 1.0 eq) in DCM (40.0 mL) was added EDCI (950 mg, 4.95 mmol, 1.5 eq) and DMAP (604 mg, 4.95 mmol, 1.5 eq). After 20 minutes methyl 3-hydroxypropanoate **164** (520 mg, 4.95 mmol, 1.5 eq) was added to the mixture and the reaction was stirred overnight at room temperature. The solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The resulting mixture was purified using flash chromatography (DCM/methanol : 100/0 to 98/2) affording the expected ester **169** as a white solid (350 mg, 20%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₉H₃₇NO₁₆SNa : 710.1731, found : 710.1698

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 7.90-7.56 (m, 5H, 5H-aro), 5.94 (d, J_{NH,H5} = 9.7 Hz, 1H, NHAc), 5.60 (ddd, J_{H4,H3ax} = 10.4 Hz, J_{H4,H5} = 9.1 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.7 Hz, 1H, H-4), 5.39 (dd, J_{H7,H8} = 4.7 Hz, J_{H7,H6} = 2.2 Hz, 1H, H-7), 5.24 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.8 Hz, J_{H8,H7} = 4.7 Hz, J_{H8,H9a} = 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.98 (dd, J_{H6,H5} = 10.8 Hz, J_{H6,H7} = 2.2 Hz, 1H, H-6), 4.39 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.2 Hz, J_{H9a,H8} = 2.4 Hz, 1H, H-9a), 4.25-4.03 (m, 4H, H-5, H-9b, H-10), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 15.1 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.7 Hz, 1H, H-3eq), 2.57 (t, J_{H11,H10} = 6.5 Hz, 2H, H-11), 1.94 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 15.1 Hz, J_{H3ax,H4} = 10.4 Hz, 1H, H-3ax), 2.11, 2.10, 2.04, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.93 (s, 3H, NHAc)

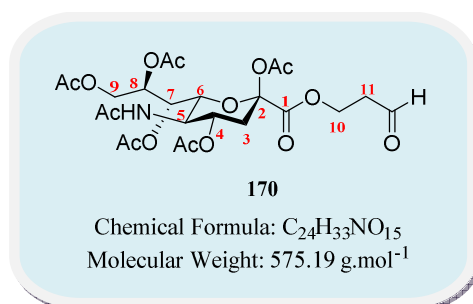
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.8, 170.6, 170.5, 170.4, 170.3, 170.1, 164.7 (7C, 7CO), 134.9, 134.8, 130.1, 129.2 (6C, 6C-aro), 96.1 (C-2), 75.5 (C-6), 71.3 (C-8), 68.4 (C-4), 68.3 (C-7), 62.1 (C-9), 60.8 (C-10), 52.0 (OCH₃), 48.9 (C-5), 32.8 (C-11), 31.5 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

[α]_D²⁸ = -4.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 107°C

(3'-Oxopropyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Dess-Martin periodinane (1.74 g, 4.10 mmol, 2.0 eq) and NaHCO₃ (344 mg, 4.10 mmol, 2.0 eq) were added to a solution of alcohol **174** (1.14 g, 2.05 mmol, 1.0 eq) in DCM (20.0 mL) under argon and the solution was stirred for 4 h at room temperature. The reaction mixture was then filtered on a pad of celite and the filtrate was washed with saturated NaHCO₃ aqueous solution. The aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 3/1 to 1/1) to afford aldehyde **170** as a white powder (910 mg, 77%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₃NO₁₅Na : 598.1748, found : 598.1735

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 9.76 (t, J_{CHO,H11} = 1.2 Hz, 1H, CHO), 5.38 (d, J_{H7,H8} = 5.5 Hz, 1H, H-7), 5.29-5.20 (m, 1H, H-4), 5.06 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.7 Hz, J_{H8,H7} = 5.5 Hz, J_{H8,H9a} = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.52 (t, J_{H10,H11} = 5.2 Hz, 2H, H-10), 4.44 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.4 Hz, J_{H9a,H8} = 2.5 Hz, 1H, H-9a), 4.16-4.10 (m, 2H, H-5, H-6), 4.10 (dd, J_{H9b,H9a} = 12.4 Hz, J_{H9b,H8} = 6.7 Hz, 1H, H-9b), 2.84 (t, J_{H11,H10} = 5.2 Hz, 2H, H-11), 2.55 (dd, J_{H3eq,Hax} = 13.7 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.15, 2.13 (s, 2x3H, 2OAc), 2.14-2.09 (m, 1H, H-3ax), 2.06, 2.05, 2.04 (s, 3x3H, 3OAc), 1.90 (s, 3H, NHAc)

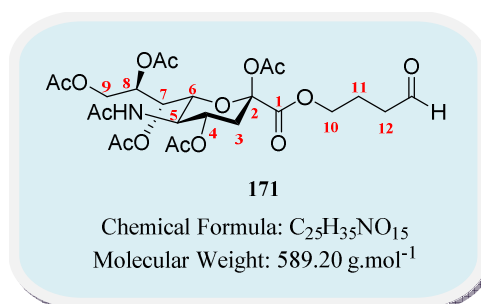
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 199.0 (CHO), 171.0, 170.6, 170.2, 170.0, 168.4, 165.5 (7C, 7CO), 97.6 (C-2), 73.2 (C-6), 70.9 (C-8), 68.3 (C-4), 67.8 (C-7), 62.1 (C-9), 59.6 (C-10), 49.3 (C-5), 42.0 (C-11), 35.6 (C-3), 23.2 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -42.0 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 117°C

(4'-Oxobutyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Dess-Martin periodinane (1.80 g, 4.40 mmol, 2.0 eq) and NaHCO_3 (0.37 g, 4.40 mmol, 2.0 eq) were added to a solution of alcohol **177** (1.30 g, 2.20 mmol, 1.0 eq) in DCM (20.0 mL) under argon and the solution was stirred for 4 h at room temperature. The reaction was then filtered on a pad of celite and the filtrate was washed with saturated NaHCO_3 aqueous solution. The aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford the expected aldehyde **171** as a white powder (930 mg, 72%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{25}H_{35}NO_{15}\text{Na}$: 612.1904, found : 612.1902

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 9.82 (t, $J_{\text{CHO},\text{H}12} = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, CHO), 5.39 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.31-5.25 (m, 2H, H-4, NHAc), 5.09 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 6.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 5.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.46 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.20-4.31 (m, 2H, H-10), 4.10-4.15 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.59 (dt, $J_{\text{H}12,\text{H}11} = 7.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}12,\text{CHO}} = 1.1 \text{ Hz}$, 2H, H-12), 2.56 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.16, 2.07 (s, 2x3H, 2OAc), 2.09-2.01 (m, 1H, H-3ax), 2.04, 2.03, 2.02 (s, 3x3H, 3OAc), 1.99-1.95 (m, 2H, H-12), 1.87 (s, 3H, NHAc)

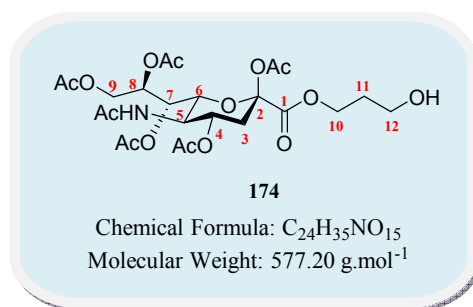
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) 201.4 (CHO), 171.0, 170.6, 170.3, 170.1, 168.5, 165.5 (7C, 7CO), 97.6 (C-2), 72.8 (C-6), 70.9 (C-8), 68.2 (C-4), 67.6 (C-7), 65.3 (C-10), 62.0 (C-9), 49.2 (C-5), 40.1 (C-12), 35.9 (C-3), 23.1 (NCOCH_3), 21.0 (C-11), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -31.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 152°C

(3'-Hydroxypropyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions II**, from carboxylic acid **82** (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq), DCC (119 mg, 0.58 mmol, 3.0 eq), DMAP (35.0 mg, 0.29 mmol, 1.5 eq), and 1,3-propanediol (88.0 mg, 1.16 mmol, 6.0 eq) in DCM (5.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc) to afford compound **174** as a white powder (12.0 mg, 11%).

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (60 μL, 0.39 mmol, 2.0 eq), triethylamine (53 μL, 0.39 mmol, 2.0 eq), DMAP (12.0 mg, 0.10 mmol, 0.5 eq) and 1,3-propanediol (88.0 mg, 1.16 mmol, 6.0 eq) in DCM (5.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc) affording ester **174** as a white solid (58.0 mg, 52%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₅NO₁₅Na : 600.1904, found : 600.1900

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 5.69 (d, J_{NH,H5} = 9.0 Hz, 1H, NHAc), 5.39-5.34 (m, 1H, H-7), 5.21 (ddd, J_{H4,H3ax} = 10.8 Hz, J_{H4,H5} = 10.8 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.0 Hz, 1H, H-4), 5.03 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.7 Hz, J_{H8,H7} = 5.0 Hz, J_{H8,H9a} = 2.2 Hz, 1H, H-8), 4.46 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.6 Hz, J_{H9a,H8} = 2.2 Hz, 1H, H-9a), 4.24-4.40 (m, 2H, H-10), 4.11-4.04 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 3.68 (t, J_{H12,H11} = 5.9 Hz, 2H, H-12), 3.21 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.7 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.0 Hz, 1H, H-3eq), 2.10-2.05 (m, 1H, H-3ax), 1.94-1.88 (m, 2H, H-11), 2.11, 2.03, 2.01, 2.00 (s, 5x3H, 5OAc), 1.93 (s, 3H, NHAc)

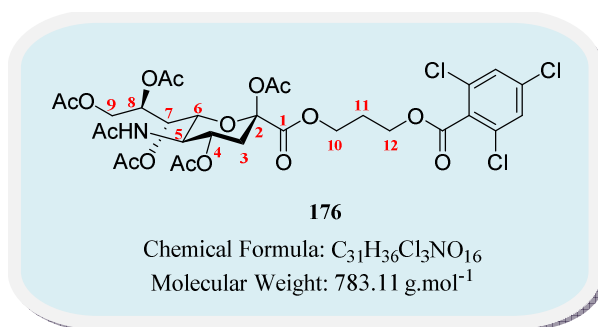
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.9, 170.4, 170.2, 168.4, 166.0 (7C, 7CO), 97.7 (C-2), 72.9 (C-6), 71.3 (C-8), 68.3 (C-4), 67.7 (C-7), 63.4 (C-10), 62.3 (C-9), 58.7 (C-12), 49.2 (C-5), 35.9 (C-3), 31.2 (C-11), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -30.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 85°C

(2',4',6'-Trichlorophenylcarbonyloxy)propyl 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Compound **176** (56.0 mg, 37%) was obtained as a by-product according to general **procedure C**, **conditions III**, from carboxylic acid **82** (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (60 μL , 0.39 mmol, 2.0 eq), triethylamine (53 μL , 0.39 mmol, 2.0 eq), DMAP (12.0 mg, 0.10 mmol, 0.5 eq) and 1,3-propanediol (88.0 mg, 1.16 mmol, 6.0 eq) in DCM (5.0 mL).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{31}H_{36}Cl_3NO_{16}Na$: 806.0997, found : 806.0969

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 7.37-7.34 (m, 2H, 2H-aro), 5.56 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.39 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.25 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 11.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.09 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 6.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.49-4.42 (m, 3H, H-9a, H-10 or H-12), 4.38-4.30 (m, 2H, H-10 or H-12), 4.17-4.10 (m, 3H, H-5, H-6, H-9b), 2.56 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.15, 2.14 (s, 2x3H, 2OAc), 2.15-2.10 (m, 2H, H-11), 2.10-2.05 (m, 1H, H-3ax), 2.06, 2.04, 2.03 (s, 3x3H, 3OAc), 1.91 (s, 3H, NHAc)

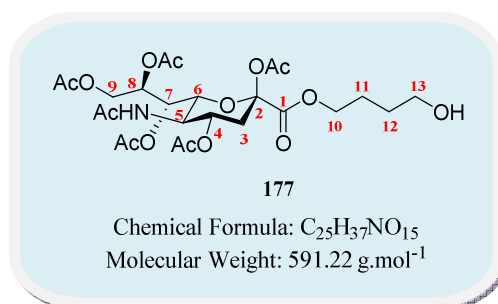
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.7, 170.6, 170.3, 170.1, 168.3, 165.6, 163.9 (8C, 8CO), 136.2, 135.6, 132.0, 128.0 (6C, 6C-aro), 97.6 (C-2), 72.8 (C-6), 71.0 (C-8), 68.3 (C-4), 67.4 (C-7), 62.6, 62.5 (2C, C-10, C-12), 62.0 (C-9), 49.3 (C-5), 35.7 (C-3), 27.5 (C-11), 23.1 (NCOCH_3), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -14.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 94°C

(4'-Hydroxybutyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (2.00 g, 3.80 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.90 mL, 5.70 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.80 mL, 5.70 mmol, 1.5 eq), DMAP (232 mg, 1.90 mmol, 0.5 eq) and 1,4-butanediol (2.00 mL, 22.8 mmol, 6.0 eq) in DCM (40.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc) affording ester **177** as a white solid (1.55 g, 70%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{25}H_{37}NO_{15}Na$: 614.2061, found : 614.2058

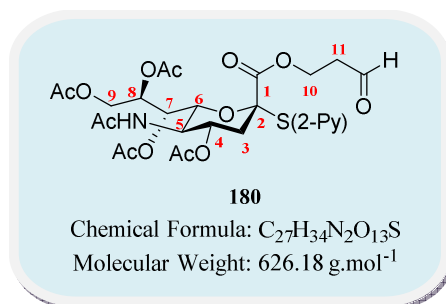
NMR 1H ($CDCl_3$, 360MHz)

δ (ppm) 5.55 (d, $J_{NH,H5} = 9.8 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.40 (dd, $J_{H7,H8} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.28 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.6 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.11 (ddd, $J_{H8,H9b} = 6.9 \text{ Hz}$, $J_{H8,H7} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.49 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.32 (dt, $J_{H10a,H10b} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{H10a,H11} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.21 (dt, $J_{H10b,H10a} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{H10b,H11} = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, H-10b), 4.18-4.11 (m, 3H, H-5, H-6, H-9b), 3.73 (t, $J_{H13,H12} = 6.0 \text{ Hz}$, 2H, H-13), 2.58 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 13.6 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.18, 2.17 (s, 2x3H, 2OAc), 2.16-2.11 (m, 1H, H-3ax), 2.09, 2.07, 2.06 (s, 3x3H, 3OAc), 1.92 (s, 3H, NHAc), 1.81-1.75 (m, 2H, H-11 or H-12), 1.74-1.70 (m, 2H, H-11 or H-12)

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 90MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.5, 170.2, 168.7, 165.8 (7C, 7CO), 96.9 (C-2), 72.8 (C-6), 71.1 (C-8), 68.3 (C-4), 67.7 (C-7), 66.4 (C-10), 62.8 (C-13), 62.2 (C-9), 49.3 (C-5), 35.9 (C-3), 29.9 (C-11 or C-12), 24.7 (C-11 or C-12), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

(3'-Oxopropyl) 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

To a solution of alcohol **182** (60.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) dissolved in a mixture of DCM (1.5 mL) and aqueous solution of NaHCO₃ (0.8 mL) were added potassium bromide (11.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) and a solution of TEMPO in DCM (12 mg/mL; 100 μ L, 7.70 μ mol, 0.08 eq). The resulting solution was cooled to 0°C and an aqueous solution of NaOCl (w/w : 4.00-4.99%, 180 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq) was added to the mixture. The initially colorless solution turned to orange/yellow. The reaction was stirred at 0°C until the solution became limpid. The reaction mixture was then neutralized by an aqueous saturated solution of Na₂S₂O₃ and was washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford aldehyde **180** as a white powder (47.0 mg, 78%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₃₄N₂O₁₃SNa : 649.1679, found : 649.1669

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 9.75 (t, $J_{\text{CHO,H11}} = 1.1$ Hz, 1H, CHO), 8.49 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.71 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.59 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.23 (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1H-aro), 5.39-5.35 (m, 1H, NHAc), 5.35 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{H7,H6}} = 1.1$ Hz, 1H, H-7), 5.24 (ddd, $J_{\text{H8,H7}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{H8,H9b}} = 5.2$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.6$ Hz, 1H, H-8), 4.91 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.6$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.9$ Hz, 1H, H-4), 4.61 (ddd, $J_{\text{H10a,H10b}} = 11.5$ Hz, $J_{\text{H10a,H11a}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H10a,H11b}} = 4.8$ Hz, 1H, H-10a), 4.35-4.27 (m, 2H, H-10b, H-9a), 4.18-4.04 (m, 3H, H-9b, H-6, H-5), 2.89 (dddd, $J_{\text{H11a,H11b}} = 18.1$ Hz, $J_{\text{H11a,H10a}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H11a,H10b}} = 5.1$ Hz, $J_{\text{H11a,CHO}} = 1.1$ Hz, 1H, H-11a), 2.88 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.9$ Hz, 1H, H-3eq), 2.78 (dddd, $J_{\text{H11b,H11a}} = 18.1$ Hz, $J_{\text{H11b,H10b}} = 5.8$ Hz, $J_{\text{H11b,H10a}} = 4.8$ Hz, $J_{\text{H11b,CHO}} = 1.1$ Hz, 1H, H-11b), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.13-2.09 (m, 1H, H-3ax), 2.09, 2.06, 2.06 (s, 3x3H, 3OAc), 1.93 (s, 3H, NHAc)

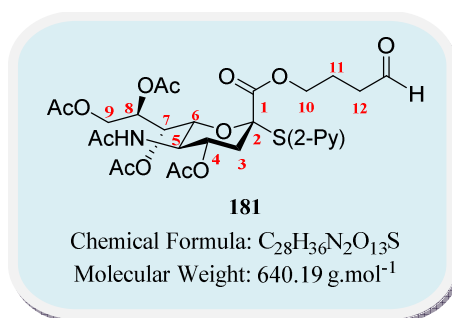
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 199.4 (CHO), 170.7, 170.5, 170.2, 170.0, 167.5 (6C, 6CO), 153.0, 149.7, 137.3, 129.0, 122.8 (5C, 5C-aro), 86.0 (C-2), 74.7 (C-6), 69.5 (C-4), 69.4 (C-8), 67.6 (C-7), 62.0 (C-9), 59.4 (C-10), 49.0 (C-5), 42.3 (C-11), 38.3 (C-3), 23.2 (NCOCH₃), 20.8-21.0 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 27.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 113°C

(4'-Oxobutyl) 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

To a solution of alcohol **184** (700 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq) in DCM (15.0 mL) under argon were added Dess-Martin periodinane (925 mg, 2.18 mmol, 2.0 eq) and NaHCO₃ (183 mg, 2.18 mmol, 2.0 eq). After 4 h at room temperature the reaction was filtered on a pad of celite and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted twice with DCM. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford the aldehyde **181** as a white powder (400 mg, 57%).

H.R.M.S. (ESI, m/z):

Calculated for C₂₈H₃₆N₂O₁₃SNa : 663.1836, found : 663.1839

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 9.70 (s, 1H, CHO), 8.42 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.65 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.53 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.19-7.13 (m, 1H, 1H-aro), 5.59 (d, $J_{\text{NH,H5}} = 10.2$ Hz, 1H, NHAc), 5.30 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H7,H6}} = 1.6$ Hz, 1H, H-7), 5.20 (ddd, $J_{\text{H8,H7}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H8,H9b}} = 5.5$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.4$ Hz, 1H, H-8), 4.88 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.7$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.2$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.6$ Hz, 1H, H-4), 4.26 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.6$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.4$ Hz, 1H, H-9a), 4.18 (dd, $J_{\text{H6,H5}} = 10.2$ Hz, $J_{\text{H6,H7}} = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 4.14-4.05 (m, 3H, H-9b, H-10), 4.01 (q, $J_{\text{H5,H4}} = J_{\text{H5,H6}} = J_{\text{H5,NH}} = 10.2$ Hz, 1H, H-5), 2.85 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 13.0$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.6$ Hz, 1H, H-3eq), 2.50 (t, $J_{\text{H12,H11}} = 7.2$ Hz, 2H, H-12), 2.16-2.11 (m, 1H, H-3ax), 2.10, 2.03 (s, 2x3H, 2OAc), 2.03-1.99 (m, 2H, H-11), 2.01, 2.00 (s, 2x3H, 2OAc), 1.86 (s, 3H, NHAc)

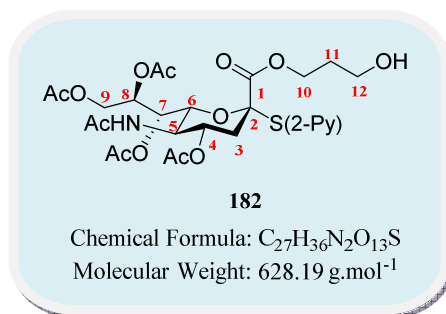
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 201.4 (CHO), 170.7, 170.5, 170.2, 170.0, 167.6 (6C, 6CO), 153.2, 149.7, 137.3, 128.7, 122.7 (5C, 5C-aro), 86.0 (C-2), 74.5 (C-6), 69.4 (C-4 or C-8), 69.3 (C-4 or C-8), 67.5 (C-7), 65.3 (C-10), 62.0 (C-9), 49.1 (C-5), 40.0 (C-12), 38.4 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.9 (2OAc), 20.8 (C-11), 20.7 (2C, 2OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 13.0$ ($c = 0.9$, CHCl₃)

m.p. = 122°C

(3'-Hydroxypropyl) 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions II**, from carboxylic acid **112** (70.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), DCC (38.0 mg, 0.18 mmol, 1.5 eq), DMAP (15.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), and 1,3-propanediol (53 μL , 0.74 mmol, 6.0 eq) in DCM (4.0 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 1/1) to afford ester **182** as a white powder (49.0 mg, 64%).

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **112** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (41 μL , 0.26 mmol, 1.5 eq), triethylamine (37 μL , 0.26 mmol, 1.5 eq), DMAP (11.0 mg, 0.09 mmol, 0.5 eq) and 1,3-propanediol (80.0 mg, 1.05 mmol, 6.0 eq) in DCM (5.0 mL). The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 1/1) affording ester **182** as a white powder (66.0 mg, 60%).

Prepared according to general **procedure C, conditions IV**, from carboxylic acid **112** (800 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq), DPPA (0.36 mL, 1.68 mmol, 1.2 eq), triethylamine (0.26 mL, 1.68 mmol, 1.2 eq) and 1,3-propanediol (641 mg, 8.42 mmol, 6.0 eq) in DMF (14.0 mL). The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 1/1) affording ester **182** as a white solid (630 mg, 72%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{27}H_{36}N_2O_{13}SNa$: 651.1836, found : 651.1826

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

^1H NMR (CDCl_3 , 360MHz) : δ 8.37 (dd, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.63 (dt, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.54 (dt, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.17 (ddd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 6.19 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.23 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 7.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.10 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 7.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 5.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.81 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 10.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.21 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.17-3.90 (m, 5H, H-9b, H-5, H-6, H-10), 3.71 (t, $J_{\text{H}12,\text{H}11} = 5.8 \text{ Hz}$, 2H, H-12), 2.82 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 4.6$

Hz, 1H, H-3eq), 2.08-2.02 (m, 1H, H-3ax), 2.03, 1.94, 1.93, 1.91 (s, 4x3H, 4OAc), 1.78 (s, 3H, NHAc), 1.74-1.68 (m, 2H, H-11)

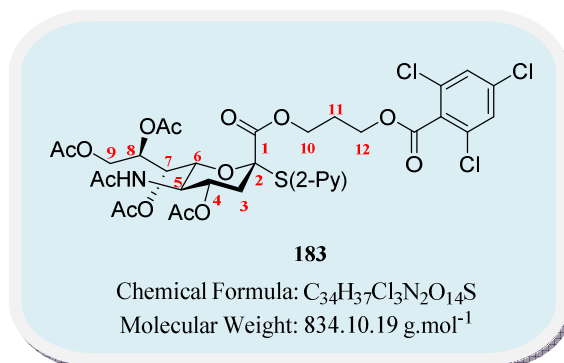
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 170.8, 170.6, 170.5, 170.1, 170.0, 167.3 (6C, 6CO), 152.1, 149.6, 137.7, 130.5, 123.4 (5C, 5C-aro), 86.3 (C-2), 74.4 (C-6), 69.6 (C-4), 69.4 (C-8), 67.5 (C-7), 63.0 (C-10), 62.0 (C-9), 61.1 (C-12), 48.7 (C-5), 38.2 (C-3), 34.2 (C-11), 23.0 (NCOCH_3), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 22.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

m.p. = 118°C

(2',4',6'-Trichlorophenylcarbonyloxy)propyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Compound **183** (20.0 mg, 14%) was obtained as a by-product according to general **procedure C**, **conditions III**, from carboxylic acid **112** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (41 μL , 0.26 mmol, 1.5 eq), triethylamine (37 μL , 0.26 mmol, 1.5 eq), DMAP (11.0 mg, 0.09 mmol, 0.5 eq) and 1,3-propanediol (80.0 mg, 1.05 mmol, 6.0 eq) in DCM (5.0 mL)

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{34}H_{37}Cl_3N_2O_{14}SNa$: 857.0929, found : 857.0916

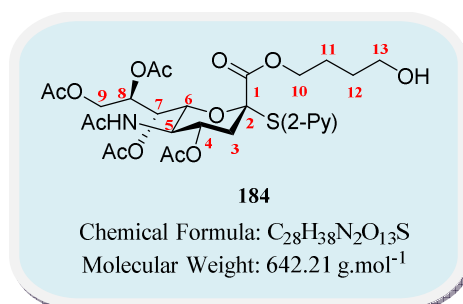
NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 8.47 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.68 (dt, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.59 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.38 (s, 2H, 2H-aro), 7.18 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 5.38 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.34 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 7.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.25 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 7.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.04 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 11.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.62 (dt, $J_{\text{H}10\text{a},\text{H}10\text{b}}$ or $J_{\text{H}12\text{a},\text{H}12\text{b}} = 11.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}10\text{a},\text{H}11}$ or $J_{\text{H}12\text{a},\text{H}11} = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, H-10a or H-12a), 4.41-4.27 (m, 3H, H-9a, H-10, H-12), 4.25-4.17 (m, 4H, H-9b, H-5, H-6, H-10 or H-12), 2.94 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.18 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 13.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 11.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.15 (s, 3H, OAc), 2.14-2.04 (m, 2H, H-11), 2.06, 2.05, 2.04 (s, 3x3H, 3OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc)

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 170.6, 170.2, 170.1, 170.0, 167.6 (7C, 7CO), 153.7, 149.8, 137.2, 136.4, 133.3, 132.6, 131.8, 129.0, 128.0, 122.8 (11C, 11C-aro), 86.0 (C-2), 74.7 (C-6), 69.6 (C-4), 69.4 (C-8), 67.5 (C-7), 62.8, 62.3, 62.0 (3C, C-9, C-10, C-12), 48.9 (C-5), 38.3 (C-3), 27.8 (C-11), 23.2 (NCOCH_3), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

(4'-Hydroxybutyl) 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C**, **conditions IV**, from carboxylic acid **112** (1.00 g, 1.75 mmol, 1.0 eq), DPPA (0.45 mL, 2.10 mmol, 1.2 eq), triethylamine (0.30 mL, 2.10 mmol, 1.2 eq) and 1,4-butanediol (948 mg, 10.5 mmol, 6.0 eq) in DMF (18.0 mL). The resulting solution was stirred 4h at room temperature. The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 1/1) affording ester **184** as a white solid (720 mg, 70%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{28}H_{38}N_2O_{13}SNa$: 665.1992, found : 665.2011

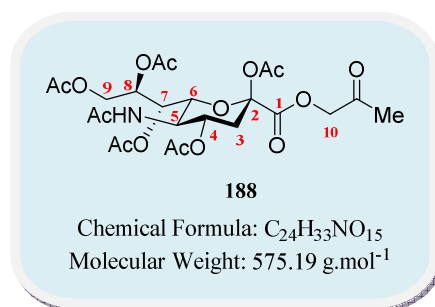
NMR 1H ($CDCl_3$, 300MHz)

1H NMR ($CDCl_3$, 360MHz) : δ 8.43 (dd, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.65 (dt, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.56 (dt, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 7.17 (ddd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 1H-aro), 5.96 (d, $J_{NH,H5} = 9.6 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.29 (dd, $J_{H7,H8} = 7.7 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.21 (ddd, $J_{H8,H7} = 7.7 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9b} = 5.3 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.93 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.4 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.28 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.23-3.91 (m, 5H, H-9b, H-5, H-6, H-10), 3.30-3.25 (m, 2H, H-13), 2.88 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.10, 2.03 (s, 2x3H, 2OAc), 2.05-2.00 (m, 1H, H-3ax), 2.01, 2.00 (s, 2x3H, 2OAc), 1.84 (s, 3H, NHAc), 1.67-1.54 (m, 4H, H-11, H-12)

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

δ (ppm) 170.8, 170.6, 170.5, 170.3, 170.1, 167.5 (6C, 6CO), 153.1, 149.6, 137.3, 129.1, 122.8 (5C, 5C-aro), 86.1 (C-2), 74.4 (C-6), 69.6 (C-4 or C-8), 69.5 (C-4 or C-8), 67.6 (C-7), 66.1 (C-10), 62.0 (C-9 or C-13), 69.5 (C-9 or C-13), 49.1 (C-5), 38.4 (C-3), 29.2 (C-11 or C-12), 25.0 (C-11 or C-12), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (4C, 4OAc)

(2'-Oxopropyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (1.20 g, 2.30 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.54 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.48 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), DMAP (140 mg, 1.15 mmol, 0.5 eq) and hydroxypropan-2-one **185** (1.00 g, 13.8 mmol, 6.0 eq) in DCM (25.0 mL). The solution was stirred overnight at room temperature. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 3/1 to 1/1) to afford the ketone **188** as a white powder (0.81 g, 61%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₃₃NO₁₅Na : 598.1748, found : 598.1751

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 5.64 (d, J_{NH,H5} = 9.4 Hz, 1H, NHAc), 5.40 (dd, J_{H7,H8} = 5.0 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.31 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.5 Hz, J_{H4,H5} = 9.9 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.0 Hz, 1H, H-4), 5.08 (ddd, J_{H8,H9b} = 7.1 Hz, J_{H8,H7} = 5.0 Hz, J_{H8,H9a} = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.78 (d, J_{H10a,H10b} = 16.4 Hz, 1H, H-10a), 4.72 (d, J_{H10b,H10a} = 16.4 Hz, 1H, H-10b), 4.54 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.2 Hz, J_{H9a,H8} = 2.5 Hz, 1H, H-9a), 4.19-4.07 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.58 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.3 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.0 Hz, 1H, H-3eq), 2.21 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.3 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.5 Hz, 1H, H-3ax), 2.19 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, Me), 2.15, 2.06, 2.05, 2.03 (s, 4x3H, 4OAc), 1.90 (s, 3H, NHAc)

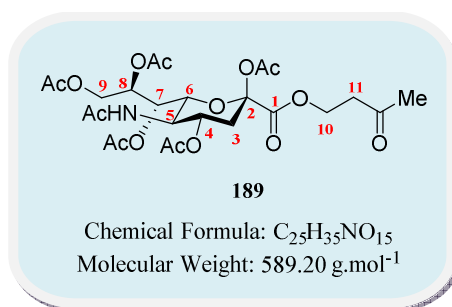
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 200.7 (ketone), 171.0, 170.6, 170.4, 170.3, 168.3, 165.5 (7C, 7CO), 97.1 (C-2), 72.8 (C-6), 71.6 (C-8), 69.3 (C-10), 68.2 (C-4), 68.0 (C-7), 62.2 (C-9), 49.2 (C-5), 36.3 (C-3), 26.1 (Me), 23.1 (NCOCH₃), 20.7-20.9 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -24.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 102°C

(3'-Oxobutyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (1.50 g, 2.90 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.68 mL, 4.35 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.61 mL, 4.35 mmol, 1.5 eq), DMAP (177 mg, 1.45 mmol, 0.5 eq) and 4-hydroxybutan-2-one **186** (1.00 g, 11.6 mmol, 4.0 eq) in DCM (30.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The residue was purified using flash chromatography (EtOAc/cyclohexane : 8/2 to 1/0) to afford the ketone **189** as a white powder (1.00 g, 60%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{25}H_{35}NO_{15}Na$: 612.1904, found : 612.1929

NMR 1H ($CDCl_3$, 360MHz)

δ (ppm) 5.49 (d, $J_{NH,H5} = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.37 (dd, $J_{H7,H8} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{H7,H6} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.23 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.3 \text{ Hz}$, $J_{H4,H5} = 10.1 \text{ Hz}$, $J_{H4,H3eq} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.05 (ddd, $J_{H8,H9b} = 6.1 \text{ Hz}$, $J_{H8,H7} = 5.4 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.46-4.40 (m, 3H, H-10, H-9a), 4.13-4.07 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.81 (ddd, $J_{H11a,H11b} = 18.5 \text{ Hz}$, $J_{H11a,H10a} = 6.6 \text{ Hz}$, $J_{H11a,H10b} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 2.82 (ddd, $J_{H11b,H11a} = 18.5 \text{ Hz}$, $J_{H11b,H10a} = 6.6 \text{ Hz}$, $J_{H11b,H10b} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 2.52 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 13.7 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.07 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 13.7 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 11.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.19 (s, 3H, Me), 2.13, 2.11, 2.05, 2.03 (s, 5x3H, 5OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc)

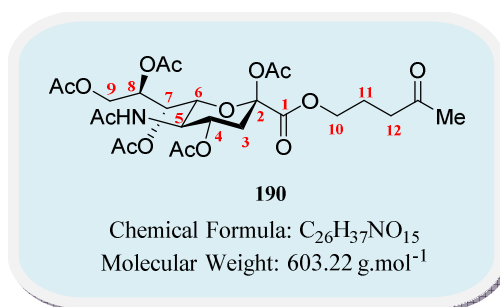
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 90MHz)

δ (ppm) 205.3 (ketone), 171.0, 170.6, 170.3, 170.2, 170.0, 168.4, 165.5 (7C, 7CO), 97.6 (C-2), 72.8 (C-6), 71.0 (C-8), 68.2 (C-4), 67.6 (C-7), 62.1 (C-9), 60.9 (C-10), 49.3 (C-5), 41.4 (C-11), 35.7 (C-3), 30.1 (Me), 23.1 ($NCOCH_3$), 20.7-20.9 (5C, 5OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -20.1$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

m.p. = $123^\circ C$

(4'-Oxopentyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (1.20 g, 2.30 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.54 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.48 mL, 3.45 mmol, 1.5 eq), DMAP (140 mg, 1.15 mmol, 0.5 eq) and 5-hydroxypentan-2-one **187** (1.40 g, 13.8 mmol, 6.0 eq) in DCM (25.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 3/1 to 1/1) to afford the ketone **190** as a white powder (0.95 g, 68%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₆H₃₇NO₁₅Na : 626.2061, found : 626.2063.

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 5.39 (d, J_{NH,H5} = 9.4 Hz, 1H, NH), 5.39 (dd, J_{H7,H8} = 5.7 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.26 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.4 Hz, J_{H4,H5} = 10.0 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.8 Hz, 1H, H-4), 5.08 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.3 Hz, J_{H8,H7} = 5.7 Hz, J_{H8,H9a} = 2.5 Hz, 1H, H-8), 4.45 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.2 Hz, J_{H9a,H8} = 2.5 Hz, 1H, H-9a), 4.28-4.16 (m, 2H, H-10), 4.16-4.10 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.55 (t, J_{H12,H11} = 7.6 Hz, 2H, H-12), 2.54 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.3 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.18 (s, 3H, Me), 2.15 (s, 2x3H, 2OAc), 2.10 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.3 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.4 Hz, 1H, H-3ax), 2.06, 2.04, 2.03 (s, 3x3H, 3OAc), 1.95 (quint, J_{H11,H10} = J_{H11,H12} = 7.2 Hz, 2H, H-11), 1.90 (s, 3H, NHAc)

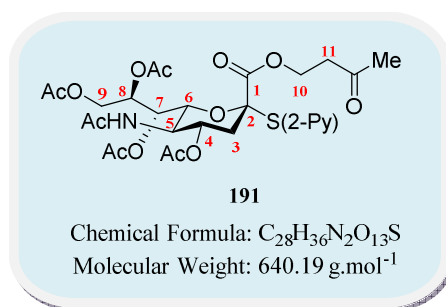
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 207.8 (ketone), 171.0, 170.5, 170.2, 170.1, 170.0, 168.2, 165.7 (7C, 7CO), 97.7 (C-2), 72.8 (C-6), 71.0 (C-8), 68.3 (C-4), 67.7 (C-7), 65.5 (C-10), 62.0 (C-9), 49.3 (C-5), 39.4 (C-12), 35.9 (C-3), 30.0 (Me), 23.2 (NCOCH₃), 22.5 (C-11), 20.9, 20.8, 20.9 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -25.6 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 158°C

(3'-Oxobutyl) 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions IV**, from carboxylic acid **112** (800 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq), DPPA (0.36 mL, 1.68 mmol, 1.2 eq), triethylamine (0.26 mL, 1.68 mmol, 1.2 eq) and 4-hydroxybutan-2-one **186** (739 mg, 8.40 mmol, 6.0 eq) in DMF (15.0 mL). The reaction was stirred for 4h at room temperature. The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 1/1) affording ester **191** as a white solid (475 mg, 53%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₈H₃₆N₂O₁₃SNa : 663.1836, found : 663.1857

NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 8.46 (ddd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.67 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.58 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1H-aro), 7.19 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, 1H-aro), 5.56 (d, $J_{\text{NH,H5}} = 9.2$ Hz, 1H, NH), 5.32 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H7,H6}} = 1.2$ Hz, 1H, H-7), 5.21 (ddd, $J_{\text{H8,H7}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H8,H9b}} = 5.2$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.7$ Hz, 1H, H-8), 4.85 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.4$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 4.56- 4.50 (m, 1H, H-10a), 4.29 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.7$ Hz, 1H, H-9a), 4.20-4.05 (m, 4H, H-9b, H-6, H-5, H-10b), 2.90-2.80 (m, 2H, H-3eq, H-11a), 2.74-2.64 (m, 1H, H-11b), 2.17, 2.12 (s, 2x3H, 2OAc) 2.10-2.05 (m, 1H, H-3ax), 2.05, 2.02 (s, 2x3H, 2OAc), 2.01 (s, 3H, Me), 1.98 (s, 3H, NHAc)

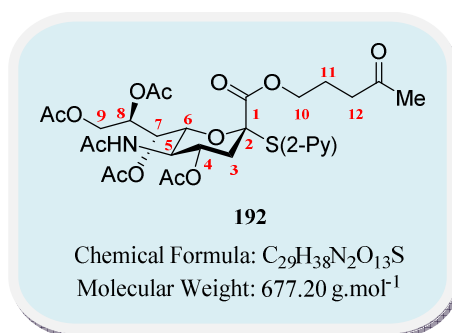
NMR ¹³C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 206.1 (ketone), 170.6, 170.2, 170.0, 167.3 (6C, 6 CO), 153.1, 149.7, 137.2, 129.1, 122.8 (5C, C-aro), 86.0 (C-2), 74.6 (C-6), 69.5 (C-4), 69.4 (C-8), 67.5 (C-7), 62.0 (C-9), 60.5 (C-10), 48.8 (C-5), 41.8 (C-11), 38.3 (C-3), 30.1 (Me), 23.2 (NCOCH₃), 21.0, 20.9, 20.8 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 12.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 122°C

(4'-Oxopentyl) 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions IV**, from carboxylic acid **112** (500 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq), DPPA (0.23 mL, 1.05 mmol, 1.2 eq), triethylamine (0.15 mL, 1.05 mmol, 1.2 eq) and 5-hydroxypentan-2-one **187** (530 mg, 5.20 mmol, 6.0 eq) in DMF (10.0 mL). The reaction was stirred for 4h at room temperature. The crude residue was purified using flash chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 1/1) affording ester **192** as a white solid (450 mg, 78%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₉H₃₈N₂O₁₃SNa : 700.1890, found : 700.1867

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 8.43 (ddd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-aro), 7.66 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-aro), 7.55 (dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-aro), 7.18 (ddd, $J = 7.8$ Hz, $J = 4.7$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-aro), 5.45 (d, $J_{\text{NH,H5}} = 11.7$ Hz, 1H, NH), 5.32 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{H7,H6}} = 1.8$ Hz, 1H, H-7), 5.23 (ddd, $J_{\text{H8,H7}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{H8,H9b}} = 4.9$ Hz, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.7$ Hz, 1H, H-8), 4.90 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 11.5$ Hz, $J_{\text{H4,H5}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{H4,H3eq}} = 4.5$ Hz, 1H, H-4), 4.28 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.6$ Hz, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.7$ Hz, 1H, H-9a), 4.19 (dd, $J_{\text{H6,H5}} = 10.8$ Hz, $J_{\text{H6,H7}} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.15-3.97 (m, 4H, H-10, H-9b, H-5), 2.86 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H3eq,H4}} = 4.5$ Hz, 1H, H-3eq), 2.45 (t, $J_{\text{H12,H11}} = 6.9$ Hz, 2H, H-12), 2.15 (dd, $J_{\text{H3ax,H3eq}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H3ax,H4}} = 11.5$ Hz, 1H, H-3ax), 2.12 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, Me), 2.06, 2.03, 2.02 (s, 3x3H, 3OAc), 1.89 (s, 3H, NHAc), 1.83 (m, 2H, H-11)

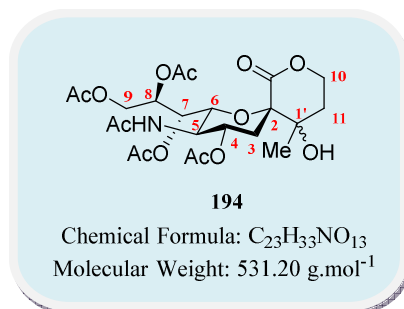
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 208.0 (ketone), 170.7, 170.6, 170.1, 170.0, 167.6 (6C, 6CO), 153.3, 149.7, 137.3, 128.8, 122.7 (5C, 5C-aro), 86.0 (C-2), 74.4 (C-6), 69.4 (C-4), 69.3 (C-8), 67.5 (C-7), 65.6 (C-10), 62.0 (C-9), 49.1 (C-5), 39.4 (C-12), 38.4 (C-3), 30.0 (Me), 23.2 (NCOCH₃), 22.3 (C-11), 21.0, 20.9, 20.8 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 13.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p. = 126°C

(R/S) C-Spirolactone 194



Procedure:

Prepared according to general **procedure A, conditions II**, from sialic acid derivative **189** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), SmI_2 in 0.1M THF solution (5.1 mL, 0.51 mmol, 3.0 eq) and the resulting solution stirred for 4h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford compound **194R** and **194S** (1/1) as a white powder (68.0 mg, 75%).

Prepared according to general **procedure A, conditions II** from sialic acid derivative **191** (100 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), SmI_2 in 0.1M THF solution (4.7 mL, 0.47 mmol, 3.0 eq) and stirred for 4h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford compound **194R** and **194S** (1/1) as a white powder (75.2 mg, 90%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{23}H_{33}NO_{13}Na$: 554.1850, found : 554.1831

First eluted isomer 194R

NMR ^1H (CDCl_3 , 400MHz)

δ (ppm) 5.75 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.62 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 10.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.32 (dd, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}7,\text{H}6} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.23 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 9.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 5.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.48 (ddd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.26 (ddd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-10b), 4.26 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.07 (q, $J_{\text{H}5,\text{H}4} = J_{\text{H}5,\text{H}6} = J_{\text{H}5,\text{NH}} = 10.0 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.97 (dd, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}9\text{a}} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}8} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 3.95 (dd, $J_{\text{H}6,\text{H}5} = 10.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6,\text{H}7} = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 2.52 (s, 1H, OH), 2.44 (ddd, $J = 14.3 \text{ Hz}$, $J = 10.7 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 2.32 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 5.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.11, 2.08, 2.03, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc), 1.95 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 13.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 1.89 (s, 3H, NHAc), 1.68 (ddd, $J = 14.3 \text{ Hz}$, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 1.42 (s, 1H, Me)

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.7, 170.6, 170.0, 169.8 (6C, 6CO), 79.7 (C-2), 73.2 (C-1'), 72.6 (C-6), 70.8 (C-4), 68.0 (C-8), 67.0 (C-7), 66.2 (C-10), 62.3 (C-9), 49.2 (C-5), 32.0 (C-11), 30.5 (C-3), 23.5 (Me), 23.1 (NCOCH₃), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_D^{28} = -28.7$ ($c = 0.9$, CHCl₃)

m.p. = 160°C

Second eluted isomer 194S

NMR ¹H (CDCl₃, 400MHz)

δ (ppm) 5.87 (d, $J_{NH,H5} = 10.8$ Hz, 1H, NH), 5.40 (ddd, $J_{H8,H7} = 9.6$ Hz, $J_{H8,H9b} = 5.6$ Hz, $J_{H8,H9a} = 2.4$ Hz, 1H, H-8), 5.34 (dd, $J_{H7,H8} = 9.6$ Hz, $J_{H7,H6} = 2.5$ Hz, 1H, H-7), 5.21 (ddd, $J_{H4,H3ax} = 11.6$ Hz, $J_{H4,H5} = 10.8$ Hz, $J_{H4,H3eq} = 4.8$ Hz, 1H, H-4), 4.73 (dd, $J_{H6,H5} = 10.8$ Hz, $J_{H6,H7} = 2.5$ Hz, 1H, H-6), 4.56 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-10a), 4.27 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-10b), 4.23 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.4$ Hz, $J_{H9a,H8} = 2.4$ Hz, 1H, H-9a), 4.12 (q, $J_{H5,H4} = J_{H5,H6} = J_{H5,NH} = 10.8$ Hz, 1H, H-5), 4.02 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.4$ Hz, $J_{H9b,H8} = 5.6$ Hz, 1H, H-9b), 3.39 (s, 1H, OH), 2.29 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 13.2$ Hz, $J_{H3eq,H4} = 4.8$ Hz, 1H, H-3eq), 2.15, 2.14 (s, 2x3H, 2OAc), 2.47-2.42 (m, 1H, H-11a), 2.06, 2.01 (s, 2x3H, 2OAc), 1.99-1.94 (m, 1H, H-11b), 1.94 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 13.2$ Hz, $J_{H3ax,H4} = 11.6$ Hz, 1H, H-3ax), 1.90 (s, 3H, NHAc), 1.36 (s, 1H, Me)

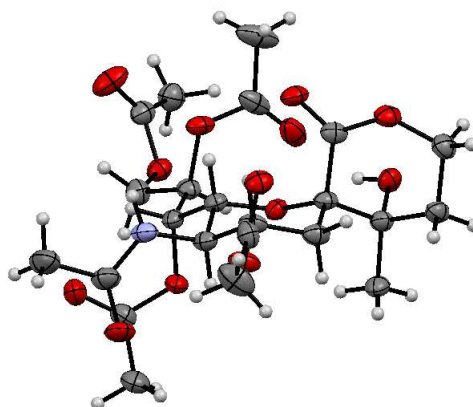
NMR ¹³C (CDCl₃, 100MHz)

δ (ppm) 172.7, 170.8, 170.7, 170.5, 170.4, 170.0 (6C, 6CO), 80.7 (C-2), 73.6 (C-1' or C-6), 73.4 (C-1' or C-6), 69.6 (C-4), 67.7 (C-8), 67.2 (C-7), 66.6 (C-10), 62.8 (C-9), 49.1 (C-5), 32.9 (C-3), 32.7 (C-11), 23.1 (NCOCH₃), 21.7 (Me), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc)

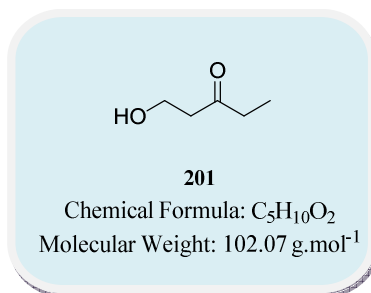
$[\alpha]_D^{28} = -23.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

m.p = 174°C

RX= The X-ray diffraction data were collected with a Kappa X8 APPEX II Bruker diffractometer with graphite-monochromated MoK α radiation ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$). CCDC 959507 contains the supplementary crystallographic data. This data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/Requestastructure>.



1-Hydroxypentan-3-one



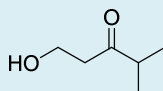
Procedure:

Prepared according to general **procedure D**, from aldehyde **197** (1.20 g, 6.40 mmol, 1.0 eq), EtMgCl 2M THF solution (3.80 mL, 7.60 mmol, 1.2 eq) in THF (16.0 mL); from alcohol **198** (6.40 mmol, 1.0 eq), TEMPO (80.0 mg, 0.51 mmol, 0.08 eq), KBr (762 mg, 6.40 mmol, 1.0 eq), NaOCl in water solution (w/w : 4.00-4.99%, 11.7 g, 6.40 mmol, 1.0 eq) in DCM (60.0 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ solution (30.0 mL); and from the corresponding ketone (6.40 mmol, 1.0 eq), TBAF 1M in THF solution (9.50 mL, 9.60 mmol, 1.5 eq) in THF (60.0 mL). The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ether : 3/7 to 0/1, 1% Et₃N) to afford ketoalcohol **201** as a colorless oil (361 mg, 55% over 3 steps).

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 3.81 (t, J_{CH₂-CH₂} = 5.8 Hz, 2H, CH₂O), 2.65 (t, J_{CH₂-CH₂} = 5.8 Hz, 2H, CH₂CO), 2.47 (q, J_{CH₂-CH₃} = 7.2 Hz, 2H, CH₂CO), 1.05 (t, J_{CH₂-CH₃} = 7.2 Hz, 3H, CH₃)

1-Hydroxy-4-methylpentan-3-one



202

Chemical Formula: $C_6H_{12}O_2$

Molecular Weight: $116.08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

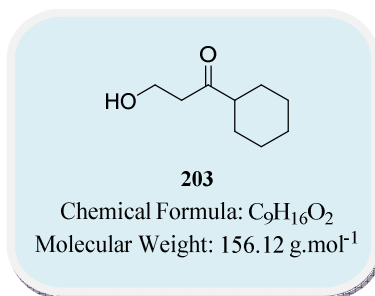
Procedure:

Prepared according to general **procedure D**, from aldehyde **197** (1.5 g, 8.00 mmol, 1.0 eq), *i*-PrMgCl 2M THF solution (4.80 mL, 9.60 mmol, 1.2 eq) in THF (20.0 mL); from alcohol **199** (8.00 mmol, 1.0 eq), TEMPO (100 mg, 0.64 mmol, 0.08 eq), KBr (952 mg, 8.00 mmol, 1.0 eq), NaOCl in water solution (w/w : 4.00-4.99%, 14.6 g, 8.00 mmol, 1.0 eq) in DCM (80.0 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 solution (40.0 mL); and from the corresponding ketone (8.00 mmol, 1.0 eq), TBAF 1M in THF solution (11.0 mL, 12.0 mmol, 1.5 eq) in THF (80.0 mL). The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ether : 3/7 to 0/1, 1% Et_3N) to afford ketoalcohol **202** as a colorless oil (445 mg, 48% over 3 steps).

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 3.85 (t, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 5.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 2.71 (t, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 5.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2CO), 2.61 (sept, $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, CH) 1.12 (d, $J_{\text{CH}_3\text{-CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, 6H, CH_3)

1-Cyclohexyl-3-hydroxypentan-1-one



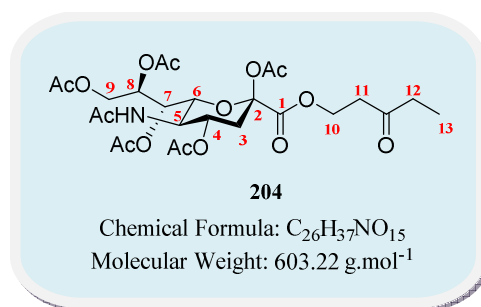
Procedure:

Prepared according to general **procedure D**, from aldehyde **197** (1.5 g, 8.00 mmol, 1.0 eq), CyMgCl 2M ether solution (4.80 mL, 9.60 mmol, 1.2 eq) in THF (20.0 mL); from alcohol **200** (8.00 mmol, 1.0 eq), TEMPO (100 mg, 0.64 mmol, 0.08 eq), KBr (952 mg, 8.00 mmol, 1.0 eq), NaOCl in water solution (w/w : 4.00-4.99%, 14.6 g, 8.00 mmol, 1.0 eq) in DCM (80.0 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ solution (40.0 mL); and from the corresponding ketone (8.00 mmol, 1.0 eq), TBAF 1M in THF solution (11.0 mL, 12.0 mmol, 1.5 eq) in THF (80.0 mL). The residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/ether : 3/7 to 0/1, 1% Et₃N) to afford ketoalcohol **203** as a colorless oil (400 mg, 32% over 3 steps).

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 3.84 (t, J_{CH₂-CH₂} = 5.4 Hz, 2H, CH₂O), 2.70 (t, J_{CH₂-CH₂} = 5.4 Hz, 2H, CH₂CO), 2.40-2.30 (m, 1H, CH-cyclohexyl) 1.90-1.82 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl), 1.82-1.74 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl), 1.71-1.64 (m, 1H, CH₂-cyclohexyl), 1.40-1.14 (m, 5H, CH₂-cyclohexyl)

(3'-Oxopentyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (700 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.32 mL, 2.02 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.28 mL, 2.02 mmol, 1.5 eq), DMAP (82.0 mg, 0.67 mmol, 0.5 eq) and the alcohol **201** (350 mg, 3.43 mmol, 2.5 eq) in DCM (20.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **204** as a white powder (630 mg, 77%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₆H₃₇NO₁₅Na : 626.2061, found : 626.2071

NMR ¹H (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 5.37-5.34 (m, 1H, NHAc), 5.34 (dd, J_{H7,H8} = 5.7 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.19 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.5 Hz, J_{H4,H5} = 10.2 Hz, J_{H4,H3eq} = 4.9 Hz, 1H, H-4), 5.01 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.4 Hz, J_{H8,H7} = 5.7 Hz, J_{H8,H9a} = 2.8 Hz, 1H, H-8), 4.46-4.35 (m, 3H, H-10, H-9a), 4.11-4.01 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.80 (ddd, J_{H11a,H11b} = 17.7 Hz, J_{H11a,H10a} = 6.2 Hz, J_{H11a,H10b} = 6.1 Hz, 1H, H-11a), 2.72 (ddd, J_{H11b,H11a} = 17.7 Hz, J_{H11b,H10a} = 6.2 Hz, J_{H11b,H10b} = 6.1 Hz, 1H, H-11b), 2.49 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.7 Hz, J_{H3eq,H4} = 4.9 Hz, 1H, H-3eq), 2.45 (q, J_{H12,H13} = 7.3 Hz, 2H, H-12), 2.10, 2.08 (s, 2x3H, 2OAc), 2.10-2.05 (m, 1H, H-3ax), 2.02, 2.01, 2.00 (s, 3x3H, 3OAc), 1.85 (s, 3H, NHAc), 1.03 (t, J_{H13,H12} = 7.3 Hz, 3H, H-13)

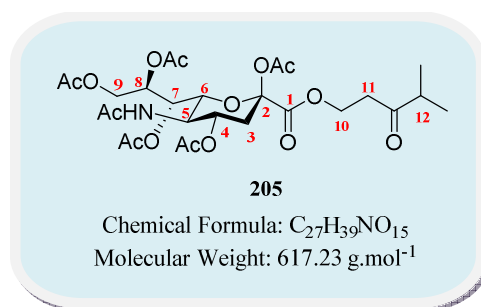
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 208.0 (ketone), 170.9, 170.5, 170.2, 170.0, 168.3, 165.5 (7C, 7CO), 97.6 (C-2), 72.8 (C-6), 71.0 (C-8), 68.3 (C-4), 67.6 (C-7), 62.1 (C-9), 61.0 (C-10), 49.3 (C-5), 40.2 (C-11), 36.1 (C12), 35.7 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc), 7.53 (C-13)

[α]_D²⁸ = -19.3 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 122°C

(3'-Oxo-4'-methylpentyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (700 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.32 mL, 2.02 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.28 mL, 2.02 mmol, 1.5 eq), DMAP (82.0 mg, 0.67 mmol, 0.5 eq) and the alcohol **202** (430 mg, 3.70 mmol, 2.8 eq) in DCM (20.0 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **205** as a white powder (503 mg, 60%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₇H₃₉NO₁₅Na : 640.2217, found : 640.2237

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 5.45 (d, J_{NH,H5} = 9.0 Hz, 1H, NHAc), 5.37 (dd, J_{H7,H8} = 5.4 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.22 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.5 Hz, J_{H4,H5} = 10.1 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.0 Hz, 1H, H-4), 5.03 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.7 Hz, J_{H8,H7} = 5.4 Hz, J_{H8,H9a} = 2.7 Hz, 1H, H-8), 4.49-4.36 (m, 3H, H-10, H-9a), 4.12-4.05 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.90 (dt, J_{H11a,H11b} = 18.0 Hz, J_{H11a,H10} = 6.4 Hz, 1H, H-11a), 2.78 (dt, J_{H11b,H11a} = 18.0 Hz, J_{H11b,H10} = 6.4 Hz, 1H, H-11b), 2.62 (sept, J_{H12,Me} = 7.1 Hz, 1H, H-12), 2.50 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.3 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.0 Hz, 1H, H-3eq), 2.06 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.3 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.5 Hz, 1H, H-3ax), 2.12, 2.11, 2.05, 2.03, 2.02 (s, 5x3H, 5OAc), 1.90 (s, 3H, NHAc), 1.12 (d, J_{Me,H12} = 6.8 Hz, 3H, Me), 1.11 (d, J_{Me,H12} = 6.8 Hz, 3H, Me)

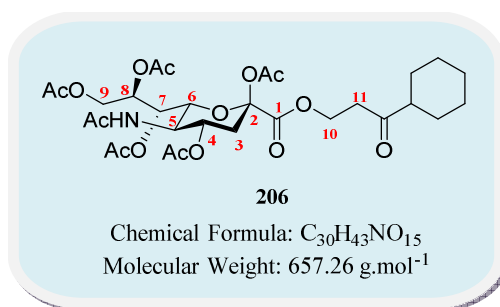
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 211.2 (ketone), 170.9, 170.6, 170.2, 170.1, 168.2, 165.6 (7C, 7CO), 97.4 (C-2), 72.8 (C-6), 71.2 (C-8), 68.3 (C-4), 67.7 (C-7), 62.1 (C-9), 61.2 (C-10), 49.2 (C-5), 41.0 (C-12), 38.2 (C-11), 35.8 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc), 18.0 (Me), 17.9 (Me)

[α]_D²⁸ = -19.8 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 143°C

(3'-Oxo-3'-cyclohexylpropyl) 5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate



Procedure:

Prepared according to general **procedure C, conditions III**, from carboxylic acid **82** (500 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (0.22 mL, 1.44 mmol, 1.5 eq), triethylamine (0.20 mL, 1.44 mmol, 1.5 eq), DMAP (58.0 mg, 0.48 mmol, 0.5 eq) and the alcohol **203** (380 mg, 2.40 mmol, 2.5 eq) in DCM (15.0 mL). The solution was stirred overnight at room temperature. The residue was purified using flash chromatography (toluene/acetone : 2/1 to 1/1) to afford **206** as a white powder (313 mg, 50%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₃₀H₄₃NO₁₅Na : 680.2530, found : 680.2532

NMR ¹H (CDCl₃, 250MHz)

δ (ppm) 5.39 (dd, J_{H7,H8} = 5.5 Hz, J_{H7,H6} = 1.8 Hz, 1H, H-7), 5.32 (d, J_{NH,H5} = 8.5 Hz, 1H, NHAc), 5.26 (ddd, J_{H4,H3ax} = 11.8 Hz, J_{H4,H5} = 10.6 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.0 Hz, 1H, H-4), 5.07 (ddd, J_{H8,H9b} = 6.3 Hz, J_{H8,H7} = 5.5 Hz, J_{H8,H9a} = 2.7 Hz, 1H, H-8), 4.52-4.39 (m, 3H, H-10, H-9a), 4.16-4.07 (m, 3H, H-9b, H-5, H-6), 2.90 (dt, J_{H11a,H11b} = 18.2 Hz, J_{H11a,H10} = 6.4 Hz, 1H, H-11a), 2.80 (dt, J_{H11b,H11a} = 18.2 Hz, J_{H11b,H10} = 6.4 Hz, 1H, H-11b), 2.53 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 13.5 Hz, J_{H3eq,H4} = 5.0 Hz, 1H, H-3eq), 2.40-2.36 (m, 1H, CH-cyclohexyl), 2.09 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 13.5 Hz, J_{H3ax,H4} = 11.8 Hz, 1H, H-3ax), 2.16, 2.14, 2.08, 2.06, 2.05 (s, 5x3H, 5OAc), 1.91 (s, 3H, NHAc), 1.89-1.64 (m, 6H, CH₂-cyclohexyl), 1.41-1.20 (m, 4H, CH₂-cyclohexyl)

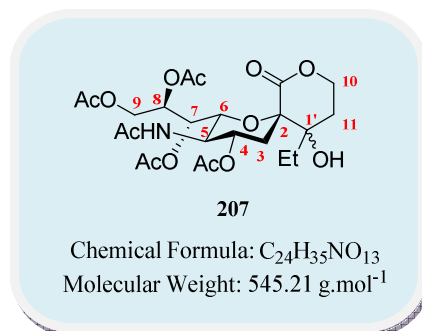
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 210.5 (ketone), 170.9, 170.5, 170.2, 170.1, 168.3, 165.6 (7C, 7CO), 97.5 (C-2), 72.8 (C-6), 71.1 (C-8), 68.3 (C-4), 67.7 (C-7), 62.1 (C-9), 61.2 (C-10), 50.7 (CH-cyclohexyl), 49.3 (C-5), 38.5 (C-11), 35.7 (C-3), 28.2 (2C, CH₂-cyclohexyl), 25.8 (CH₂-cyclohexyl), 25.6 (CH₂-cyclohexyl), 25.5 (CH₂-cyclohexyl), 23.1 (NHAc), 20.9, 20.8, 20.7 (5C, 5OAc)

[α]_D²⁸ = -17.8 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p = 106°C

(R/S) C-Spirolactone 207



Procedure:

Prepared according to general **procedure A, conditions II**, from sialic acid derivative **204** (100 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq), SmI_2 in 0.1M THF solution (5.0 mL, 0.50 mmol, 3.0 eq) and the resulting mixture stirred for 4h at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford the two diastereoisomers **207R** and **207S** (1/1) as a white powder (70.0 mg, 77%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{24}H_{35}NO_{13}\text{Na}$: 568.2006, found : 568.1987

The first eluted isomer was partially separated from the second

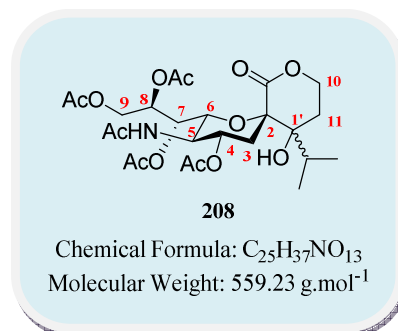
NMR ^1H (CDCl_3 , 400MHz)

δ (ppm) 5.59 (ddd, $J_{\text{H4,H3ax}} = 10.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H4,H5}} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H4,H3eq}} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5.34 (dd, $J_{\text{H7,H8}} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H7,H6}} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.30 (d, $J_{\text{NH,H5}} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, NHAc), 5.24 (ddd, $J_{\text{H8,H7}} = 9.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8,H9b}} = 5.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H8,H9a}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.46 (ddd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, $J = 9.8 \text{ Hz}$, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.29 (ddd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H, H-10b), 4.26 (dd, $J_{\text{H9a,H9b}} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H9a,H8}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.10 (q, $J_{\text{H5,H4}} = J_{\text{H5,H6}} = J_{\text{H5,NH}} = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.05 (dd, $J_{\text{H6,H5}} = 10.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H6,H7}} = 1.8 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 3.99 (dd, $J_{\text{H9b,H9a}} = 12.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H9b,H8}} = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 2.38 (s, 1H, OH), 2.31 (dd, $J_{\text{H3eq,H3ax}} = 13.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H3eq,H4}} = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.27 (ddd, $J = 14.7 \text{ Hz}$, $J = 9.8 \text{ Hz}$, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 2.11, 2.11 (s, 2x3H, 2OAc), 2.08-2.05 (m, 1H, H-3ax), 2.06, 2.04 (s, 2x3H, 2OAc), 1.92 (s, 3H, NHAc), 1.84-1.76 (m, 3H, H-11b, CH_2Me), 1.04 (t, $J_{\text{Me,CH}_2} = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, Me)

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.7, 170.4, 170.1, 170.0, 169.8 (6C, 6CO), 80.5 (C-2), 75.2 (C-1'), 72.8 (C-6), 70.7 (C-4), 67.8 (C-8), 66.9 (C-7), 66.2 (C-10), 62.3 (C-9), 49.3 (C-5), 30.6 (C-3), 27.5 (2C, C-11, CH_2Me), 23.2 (NCOCH_3), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4OAc), 7.2 (CH_2Me)

(*R/S*) C-Spirolactone 208



Procedure: Prepared according to general **procedure A**, **conditions II**, from sialic acid derivative **205** (80.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq), SmI_2 in 0.1M THF solution (3.90 mL, 0.39 mmol, 3.0 eq) and the resulting mixture stirred for 4h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford the two diastereoisomers **208R** and **208S** (1/1) as a white powder (63.0 mg, 85%).

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for $C_{25}H_{37}NO_{13}\text{Na}$: 582.2163, found : 582.2154

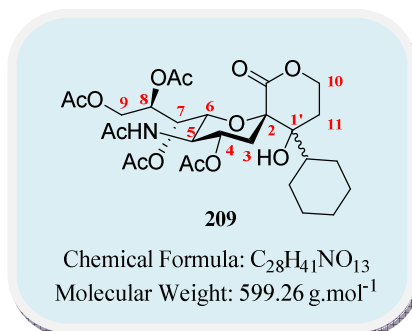
NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm) 6.26 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{NHAc}(R)$ or $\text{NHAc}(S)$), 5.88 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{NHAc}(R)$ or $\text{NHAc}(S)$), 5.68 (ddd, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{ax}} = 11.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}5} = 10.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}4,\text{H}3\text{eq}} = 5.4 \text{ Hz}$, 1H, H-4(*R*) or H-4(*S*)), 5.37 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 9.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 6.4 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-8(*R*) or H-8(*S*)), 5.31-5.25 (m, 2H, H-7(*R*), H-7(*S*)), 5.19-5.11 (m, 2H, H-8(*R*) or H-8(*S*), H-4(*R*) or H-4(*S*)), 4.90 (dd, $J_{\text{H}6,\text{H}5} = 10.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6,\text{H}7} = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6(*R*) or H-6(*S*)), 4.56-4.38 (m, 4H, H-10(*R*), H-10(*S*)), 4.28-4.20 (m, 2H, H-9a(*R*), H-9a(*S*)), 4.13-4.01 (m, 2H, H-5(*R*), H-5(*S*)), 4.00-3.92 (m, 2H, H-9b(*R*), H-9b(*S*)), 3.65 (dd, $J_{\text{H}6,\text{H}5} = 10.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}6,\text{H}7} = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6(*R*) or H-6(*S*)), 3.35 (s, 1H, OH(*R*) or OH(*S*)), 2.61 (s, 1H, OH(*R*) or OH(*S*)), 2.45-2.27 (m, 3H, H-3eq(*R*), H-3eq(*S*), H11a(*R*) or H-11a(*S*)), 2.17-2.12 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2(R)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2(S)$), 2.11, 2.10, 2.07 (s, 4x3H, 4OAc), 2.06-2.00 (m, 1H, H-3ax(*R*) or H-3ax(*S*)), 2.02, 2.00 (s, 4x3H, 4OAc), 1.96-1.90 (m, 1H, H-3ax(*R*) or H-3ax(*S*)), 1.96, 1.88 (s, 2x3H, $\text{NHAc}(R)$, $\text{NHAc}(S)$), 1.86-1.80 (m, 2H, H-11(*R*) or H-11(*S*)), 1.65-1.55 (m, 1H, H-11b(*R*) or H-11b(*S*)), 1.09 (d, $J_{\text{Me},\text{CH}} = 6.7 \text{ Hz}$, 6H, Me(*R*) or Me(*S*)), 0.99 (d, $J_{\text{Me},\text{CH}} = 6.7 \text{ Hz}$, 6H, Me(*R*) or Me(*S*))

NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.7, 170.5, 170.3, 169.9, 169.8, 169.5 (12C, 12CO), 82.6 (C-2(*R*) or C-2(*S*)), 82.3 (C-2(*R*) or C-2(*S*)), 76.9 (C-1'(*R*) or C-1'(*S*)), 76.8 (C-1'(*R*) or C-1'(*S*)), 73.8 (C-6(*R*) or C-6(*S*)), 73.0 (C-6(*R*) or C-6(*S*)), 71.1 (C-4(*R*) or C-4(*S*)), 68.3 (C-4(*R*) or C-4(*S*) or C-8(*R*) or C-8(*S*)), 67.8 (C-4(*R*) or C-4(*S*) or C-8(*R*) or C-8(*S*)), 67.3 (C-4(*R*) or C-4(*S*) or C-8(*R*) or C-8(*S*)), 66.9 (2C, C-7(*R*), C-7(*S*)), 63.3 (C-10(*R*) or C-10(*S*)), 65.9 (C-10(*R*) or C-10(*S*)), 62.9 (C-9(*R*) or C-9(*S*)), 62.3 (C-9(*R*) or C-9(*S*)), 49.1 (C-5(*R*) or C-5(*S*)), 48.9 (C-5(*R*) or C-5(*S*)), 33.4 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2(R)$ or $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2(S)$), 32.7 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2(R)$ or $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2(S)$), 32.6 (C-3(*R*) or C-3(*S*)), 29.6 (C-3(*R*) or C-3(*S*)), 25.7 ((C-11(*R*) or C-11(*S*)), 23.1 ($\text{NCO}\underline{\text{CH}}_3(R)$ or $\text{NCO}\underline{\text{CH}}_3(S)$), 22.9 ($\text{NCO}\underline{\text{CH}}_3(R)$ or $\text{NCO}\underline{\text{CH}}_3(S)$), 22.8 ((C-11(*R*) or C-11(*S*)), 21.0, 20.7, 20.6 (8C, 8OAc), 18.8, 18.6 (2C, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)_2(R)$ or $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)_2(S)$), 18.0, 17.0 (2C, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)_2(R)$ or $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)_2(S)$).

(*R/S*) C-Spirolactone **209**



Procedure: Prepared according to general **procedure A**, **conditions II**, from sialic acid derivative **206** (80.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), SmI₂ in 0.1M THF solution (3.70 mL, 0.37 mmol, 3.0 eq) and the resulting mixture stirred for 4h at room temperature. The crude product was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford the two diastereoisomers **209R** and **209S** (1/1) as a white powder (62.0 mg, 85%).

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for C₂₈H₄₁NO₁₃Na : 622.2476, found : 622.2470

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

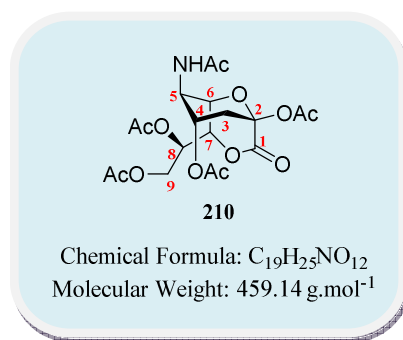
δ (ppm) 6.21 (d, J_{NH,H5} = 10.1 Hz, 1H, NHAc(*R*) or NHAc(*S*)), 5.89 (d, J_{NH,H5} = 10.1 Hz, 1H, NHAc(*R*) or NHAc(*S*)), 5.70 (ddd, J_{H4,H3ax} = 10.9 Hz, J_{H4,H5} = 10.5 Hz, J_{H4,H3eq} = 5.6 Hz, 1H, H-4(*R*) or H-4(*S*)), 5.35 (ddd, J_{H8,H7} = 9.1 Hz, J_{H8,H9b} = 6.5 Hz, J_{H8,H9a} = 2.2 Hz, 1H, H-8(*R*) or H-8(*S*)), 5.29-5.23 (m, 2H, H-7(*R*), H-7(*S*)), 5.19-5.10 (m, 2H, H-8(*R*) or H-8(*S*), H-4(*R*) or H-4(*S*)), 4.78 (dd, J_{H6,H5} = 10.8 Hz, J_{H6,H7} = 1.7 Hz, 1H, H-6(*R*) or H-6(*S*)), 4.54-4.29 (m, 4H, H-10(*R*), H-10(*S*)), 4.28-4.13 (m, 2H, H-9a(*R*), H-9a(*S*)), 4.11-3.91 (m, 4H, H-5(*R*), H-5(*S*), H-9b(*R*), H-9b(*S*)), 3.62 (dd, J_{H6,H5} = 10.7 Hz, J_{H6,H7} = 1.7 Hz, 1H, H-6(*R*) or H-6(*S*)), 3.32 (s, 1H, OH(*R*) or OH(*S*)), 2.58 (s, 1H, OH(*R*) or OH(*S*)), 2.44-2.34 (m, 2H, H-3eq(*R*) or H-3eq(*S*), H11a(*R*) or H-11a(*S*)), 2.32-2.17 (m, 3H, H-3eq(*R*) or H-3eq(*S*), H-11a(*R*) or H-11a(*S*), H-11b(*R*) or H-11b(*S*)), 2.10, 2.09, 2.06 (s, 4x3H, 4OAc), 2.06-2.02 (m, 1H, H-3ax(*R*) or H-3ax(*S*)), 2.02, 1.97 (s, 4x3H, 4OAc), 1.95-1.90 (m, 1H, H-3ax(*R*) or H-3ax(*S*)), 1.88, 1.86 (s, 2x3H, NHAc(*R*), NHAc(*S*)), 1.80-1.70 (m, 2H, CH-cyclohexyl(*R*), CH-cyclohexyl(*S*)), 1.70-1.60 (m, 9H, H-11b(*R*) or H-11b(*S*), CH₂-cyclohexyl(*R*) and/or CH₂-cyclohexyl(*S*)), 1.32-0.99 (m, 12H, CH₂-cyclohexyl(*R*), CH₂-cyclohexyl(*S*))

NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 171.0, 170.9, 170.7, 170.5, 170.3, 169.9, 169.8, 169.7, 169.3 (12C, 12CO), 82.6 (C-2(*R*) or C-2(*S*)), 82.5 (C-2(*R*) or C-2(*S*)), 76.8 (C-1'(*R*) or C-1'(*S*)), 76.4 (C-1'(*R*) or C-1'(*S*)), 73.7 (C-6(*R*) or C-6(*S*)), 73.0 (C-6(*R*) or C-6(*S*)), 71.1 (C-4(*R*) or C-4(*S*)), 69.7 (C-4(*R*) or C-4(*S*) or C-8(*R*) or C-8(*S*)), 68.4 (C-4(*R*) or C-4(*S*) or C-8(*R*) or C-8(*S*)), 67.8 (C-4(*R*) or C-4(*S*) or C-8(*R*) or C-8(*S*)), 67.3 (C-7(*R*) or C-7(*S*)), 67.0 (C-7(*R*) or C-7(*S*)), 66.2 (C-10(*R*) or C-10(*S*)), 66.1 (C-10(*R*) or C-10(*S*)), 63.0 (C-9(*R*) or C-9(*S*)), 62.3 (C-9(*R*) or C-9(*S*)), 49.0 (C-5(*R*) or C-5(*S*)), 48.8 (C-5(*R*) or C-5(*S*)), 44.1 (CH-cyclohexyl(*R*) or CH-cyclohexyl(*S*)), 43.3 (CH-cyclohexyl(*R*) or CH-cyclohexyl(*S*)), 32.4 (C-3(*R*) or C-3(*S*)), 29.6 (C-3(*R*) or C-3(*S*)), 28.2 ((C-11(*R*) or C-11(*S*)), 28.1, 27.0, 26.8, 26.6, 26.4, 26.1 (10C, CH₂-cyclohexyl(*R*), CH₂-cyclohexyl(*S*)), 24.4 ((C-11(*R*) or C-11(*S*)), 23.1 (NCOCH₃(*R*) or NCOCH₃(*S*)), 22.9 (NCOCH₃(*R*) or NCOCH₃(*S*)), 21.0, 20.7, 20.6 (8C, 8OAc)

E. Experimental part of chapter IV

5-Acetamido-2,4,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure: To a solution of Neu5Ac (50.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.5 mL) was added triethylamine (25 μ L, 0.18 mmol, 1.1 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Acetic anhydride (46 μ L, 0.48 mmol, 3.0 eq) was then added and the solution was stirred at room temperature for 16h. The progress of the reaction was controlled by TLC (iPrOH/AcOEt/H₂O, 2:2:1). Pyridine (157 μ L, 1.93 mmol, 12.0 eq) and acetic anhydride were then introduced and the solution was stirred for 16h. Solvents and excess of reagents were evaporated under reduced pressure and the remaining residue was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc : 1/1 to 0/1) to afford the title compound **210** as a white solid (46.0 mg, 63%).

H.R.M.S. (ESI, m/z): Calculated for $C_{19}H_{25}NO_{12}Na$: 482.1274, found : 482.1263

NMR ^1H (CDCl_3 , 360MHz)

δ (ppm) 6.19 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.49 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 8.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 4.1 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.14-5.10 (m, 1H, H-4), 4.76 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.67 (d, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 8.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.31 (dd, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}9\text{a}} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}8} = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.27-4.24 (m, 1H, H-5), 4.22 (s, 1H, H-6), 2.39 (d, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.15 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 14.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.14, 2.13, 2.12, 2.09, 2.08 (s, 5x3H, 5OAc)

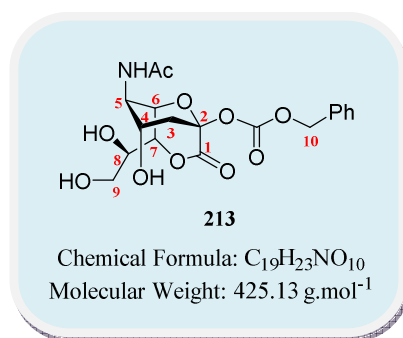
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 90MHz)

δ (ppm) 170.6, 170.2, 169.9, 169.1, 168.0, 164.6 (6C, 6CO), 91.1 (C-2), 76.3 (C-7), 71.8 (C-6), 70.2 (C-8), 68.0 (C-4), 61.5 (C-9), 48.4 (C-5), 33.2 (C-3), 22.9 (NCOCH₃), 21.1, 20.8, 20.7, 20.5 (4C, 4OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 71.6$ ($c = 1.3$, CHCl_3)

m.p. = 220°C

**5-Acetamido-2-benzylcarbonate-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-non-2-
ulopyranosono-1,7-lactone**



Procedure:

In a 10 mL round bottom flask, triethylamine (135 μL , 0.96 mmol, 3.0 eq) was added to a solution of Neu5Ac (100 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq) dissolved in a THF/DMF mixture (2.2 mL/2.8 mL). The solution was cooled to 0°C and CbzCl (98 μL , 0.64 mmol, 2.0 eq) dissolved in THF (1.6 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 1h at room temperature and the progress of the reaction was monitored by TLC (MeOH/EtOAc : 1/9). MeOH (1.5 mL) was added to the reaction and the resulting solution was stirred vigorously for 15 min. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified using flash chromatography (MeOH/EtOAc : 1/9) affording compound **213** as a white solid (162 mg, 92%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{19}H_{23}NO_{10}Na$: 448.1220, found : 448.1236

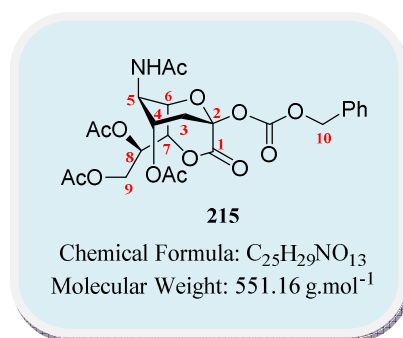
NMR ^1H (CD_3OD , 250MHz)

δ (ppm) 7.39-7.31 (m, 5H, 5H-aro), 5.17-5.14 (m, 2H, H-10), 4.64 (s, 1H, H-6), 4.46 (d, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 9.3 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.11-4.05 (m, 1H, H-4), 4.03-4.00 (m, 1H, H-5), 3.96 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 9.3 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 4.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 3.81-3.76 (m, 2H, H-9a, H-9b), 2.27 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 13.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 3.1 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.14 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 13.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4} = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 1.98 (s, 3H, NHAc)

NMR ^{13}C (CD_3OD , 62.5MHz)

δ (ppm) 172.9, 168.0 (2C, 2CO), 153.6 (OCO), 136.4, 129.8, 129.7, 129.3 (6C, 6C-aro), 94.9 (C-2), 79.8 (C-7), 73.2 (C-6), 72.0 (C-8), 71.3 (C-10), 67.5 (C-4), 63.4 (C-9), 52.6 (C-5), 37.0 (C-3), 22.4 (NCOCH_3)

5-Acetamido-4,8,9-tri-*O*-acetyl-2-benzylcarbonate-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure:

Acetic anhydride (2.70 mL, 29.0 mmol, 10 eq) was added to a solution of compound **213** (1.25 g, 2.90 mmol, 1.0 eq) in pyridine (5.0 mL). The reaction was stirred at room temperature overnight. Solvents and excess of reagent were removed under reduced pressure. The mixture thus obtained was purified by flash chromatography (EtOAc) affording compound **215** as a white solid (1.47 g, 92%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{25}H_{29}NO_{13}Na$: 574.1537, found : 574.1538

NMR 1H ($CDCl_3$, 300MHz)

δ (ppm) 7.39-7.35 (m, 5H, 5H-aro), 6.50 (d, $J_{NH,H5} = 8.4 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.46 (ddd, $J_{H8,H7} = 8.5 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9b} = 4.0 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.5 \text{ Hz}$ 1H, H-8), 5.22 (d, $J_{H10a,H10b} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, H-10a or H-10b), 5.16 (d, $J_{H10a,H10b} = 12.0 \text{ Hz}$, 1H, H-10a or H-10b), 5.11-5.07 (m, 1H, H-4), 4.72 (dd, $J_{H9a,H9b} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.66 (d, $J_{H7,H8} = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.28 (dd, $J_{H9b,H9a} = 12.6 \text{ Hz}$, $J_{H9b,H8} = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.26 (s, 1H, H-6), 4.23-4.18 (m, 1H, H-5), 2.38 (dd, $J_{H3eq,H3ax} = 14.5 \text{ Hz}$, $J_{H3eq,H4} = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.17 (d, $J_{H3ax,H3eq} = 14.5 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 3.6 \text{ Hz}$ 1H, H-3ax), 2.10, 2.09, 2.06, 2.01 (s, 4x3H, 4OAc).

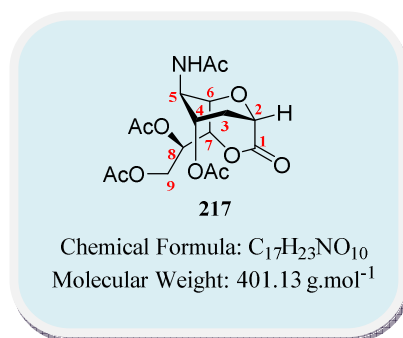
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz)

δ 170.6, 169.8, 169.7, 168.9, 164.1 (5C, 5CO), 151.0 (OCO), 133.0, 129.0, 128.7, 128.6 (6C, 6C-aro), 93.0 (C-2), 76.2 (C-7), 72.0 (C-6), 71.0 (C-10), 70.2 (C-8), 67.6 (C-4), 61.3 (C-9), 48.2 (C-5), 33.0 (C-3), 23.0 (NCOCH₃), 20.9, 20.7 (3C, 3OAc)

$[\alpha]_D^{28} = 54.6$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

m.p. = 94°C

5-Acetamido-4,8,9-tri-*O*-acetyl-2-anhydro-2,3,5-trideoxy- β -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure:

A 0.1M THF solution of SmI₂ (5.20 mL, 0.52 mmol, 3.0 eq) was added to a stirred solution of lactone **210** (80.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq) and *t*-butanol (166 μ L, 1.70 mmol, 10 eq) in THF (0.5 mL) under argon. The mixture was stirred at room temperature, until discoloration of the solution. Saturated aqueous NH₄Cl (0.5 mL) and DCM (3.0 mL) were successively added to the reaction mixture. The aqueous layer was separated and extracted 4 times by DCM. Combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ (0.5 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc) to afford the title compound **217** as a white solid (42.0 mg, 60%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₁₇H₂₃NO₁₀Na : 424.1220, found : 424.1205

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 6.33 (d, J_{NH,H5} = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.25 (ddd, J_{H8,H7} = 7.8 Hz, J_{H8,H9b} = 4.9 Hz, J_{H8,H9a} = 2.6 Hz, 1H, H-8), 5.01-4.97 (m, 1H, H-4), 4.71 (d, J_{H7,H8} = 7.8 Hz, 1H, H-7), 4.68 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.5 Hz, J_{H9a,H8} = 2.6 Hz, 1H, H-9a), 4.46 (dd, J_{H2,H3ax} = 5.5 Hz, J_{H2,H3eq} = 1.4 Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd, J_{H9b,H9a} = 12.5 Hz, J_{H9b,H8} = 4.9 Hz, 1H, H-9b), 4.20-4.15 (m, 1H, H-5), 3.94 (s, 1H, H-6), 2.27 (ddd, J_{H3ax,H3eq} = 15.4 Hz, J_{H3ax,H2} = 5.5 Hz, J_{H3ax,H4} = 2.9 Hz 1H, H-3ax), 2.39 (d, J_{H3eq,H3ax} = 15.4 Hz, 1H, H-3eq), 2.14, 2.10, 2.07, 2.06, (s, 4x3H, 4OAc)

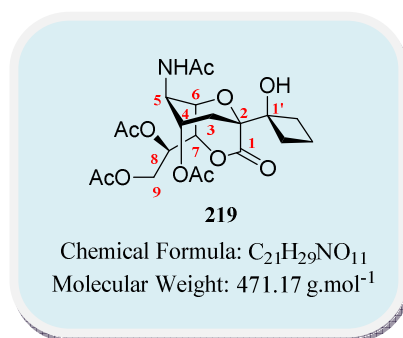
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.5, 170.0, 169.5, 169.0, 168.1 (5C, 5CO), 76.2 (C-7), 71.0 (C-8), 67.4 (C-6), 67.1 (C-2), 66.2 (C-4), 61.6 (C-9), 48.4 (C-5), 28.0 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 21.0, 20.8, 20.7 (3C, 3OAc)

[α]_D²⁸ = 51.0 (*c* = 0.7, CHCl₃)

m.p. = 80°C

1-C-(5-Acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-3,5-dideoxy-β-D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosono-1,7-lactonyl)cyclobutanol



Procedure:

Prepared according to general **procedure A**, **conditions I**, from sialic acid derivative **210** (50.0 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq), cyclobutanone (13 μL , 0.17 mmol, 2.0 eq), SmI_2 THF 0.1M solution (2.60 mL, 0.26 mmol, 3.0 eq) and the resulting mixture stirred for 16h at room temperature. The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene/acetone : 2/1) to afford compound **219** as a white powder (29.0 mg, 70%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{21}H_{29}NO_{11}\text{Na}$: 494.1636, found : 494.1645

NMR ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

δ (ppm) 6.12 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5} = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.25 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7} = 7.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}} = 5.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.08-5.03 (m, 1H, H-4), 4.69 (d, $J_{\text{H}7,\text{H}8} = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.68 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.19 (dd, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}9\text{a}} = 12.2 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}8} = 5.0 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.18-4.13 (m, 1H, H-5), 4.12 (s, 1H, H-6), 3.67 (s, 1H, OH), , 2.34 (d, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}} = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.33-2.29 (m, 1H, CH-cyclobutyl), 2.31-2.27 (m, 1H, CH-cyclobutyl), 2.20-2.16 (m, 1H, CH-cyclobutyl), 2.14, 2.10, 2.08, 2.05 (s, 4x3H, 4OAc), 2.00-1.95 (m, 1H, CH-cyclobutyl), 1.98-1.93 (m, 1H, CH-cyclobutyl), 1.89 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}} = 15.7 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4} = 3.4 \text{ Hz}$ 1H, H-3ax), 1.72-1.66 (m, 1H, CH-cyclobutyl)

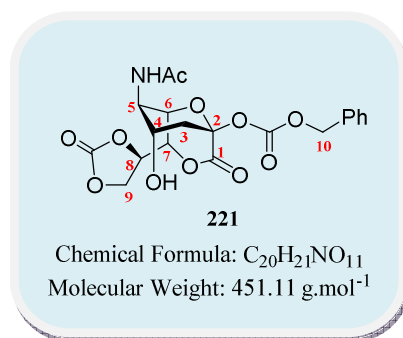
NMR ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz)

δ (ppm) 171.6, 170.4, 170.0, 169.4, 168.8 (5C, 5CO), 78.1 (C-2), 75.6 (C-1'), 76.8 (C-7), 70.9 (C-8), 68.4 (C-6), 66.8 (C-4), 61.6 (C-9), 48.8 (C-5), 30.9 (C-cyclobutyl), 28.8 (C-cyclobutyl), 27.8 (C-3), 23.2 (NCOCH_3), 20.9, 20.8, 20.6 (3C, 3OAc), 12.9 (C-cyclobutyl)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = 48.7$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

m.p. = 87°C

5-Acetamido-2-benzylcarbonate-8,9-carbonate-3,5-dideoxy-β-D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure:

In a 10 mL round bottom flask, triethylamine (540 μL, 3.84 mmol, 3.0 eq) was added to a solution of Neu5Ac (100 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq) dissolved in a THF/DMF mixture (2.2 mL/2.8 mL). The solution was cooled to 0°C and CbzCl (490 μL, 3.20 mmol, 2.0 eq) dissolved in THF (1.6 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 1h at room temperature and the progress of the reaction was monitored by TLC (MeOH/EtOAc : 1/9). MeOH (1.5 mL) was added to the reaction and the resulting solution was stirred vigorously for 15 min. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified using flash chromatography (MeOH/EtOAc : 1/9) affording compound **221** as a white solid (86.0 mg, 60%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₀H₂₁NO₁₁Na : 474.1012, found : 474.0997

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 7.39-7.35 (m, 5H, 5H-aro), 6.96 (d, J_{NH,H5} = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.20 (d, J_{H10a,H10b} = 11.5 Hz, 1H, H-10a or H-10b), 5.12 (d, J_{H10a,H10b} = 11.5 Hz, 1H, H-10a or H-10b), 5.01 (ddd, J_{H8,H7} = 8.4 Hz, J_{H8,H9b} = 6.8 Hz, J_{H8,H9a} = 5.6 Hz, 1H, H-8), 4.74 (d, J_{H7,H8} = 8.4 Hz, 1H, H-7), 4.60 (dd, J_{H9b,H9a} = 8.7 Hz, J_{H9b,H8} = 6.8 Hz, 1H, H-9b), 4.42 (dd, J_{H9a,H9b} = 8.7 Hz, J_{H9a,H8} = 5.6 Hz, 1H, H-9a), 4.37 (s, 1H, H-6), 4.16-4.09 (m, 2H, H-4, H-5), 2.25 (d, J_{H3ax,H3eq} = 13.7 Hz, 1H, H-3ax or H-3eq), 2.13 (d, J_{H3ax,H3eq} = 13.7 Hz, 1H, H-3ax or H-3eq), 1.97 (s, 3H, NHAc)

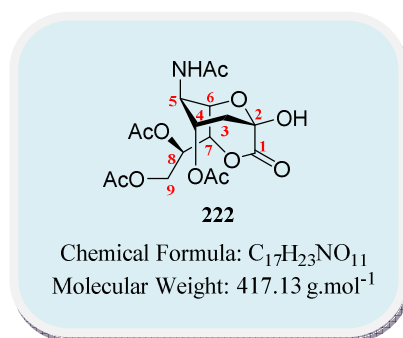
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 171.1, 164.7 (2C, 2CO), 154.5, 152.0 (2C, 2OCO), 140.9, 134.1, 128.8, 128.4 (6C, 6C-aro), 93.6 (C-2), 77.4 (C-7), 74.1 (C-8), 71.8 (C-6), 70.8 (CH₂-10), 66.9 (C-9), 65.8 (C-4), 50.7 (C-5), 35.3 (C-3), 22.8 (NCOCH₃)

[α]_D²⁸ = -18.8 (C = 1.0, CHCl₃ / MeOH (3/1))

m.p. = 130°C

5-Acetamido-4,8,9-tri-O-acetyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure:

Benzyloxycarbonyl derivative **215** (400 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq), dissolved in EtOAc (150 mL), was hydrogenated under hydrogen atmosphere in the presence of Pd/C 5% (296 mg, 10% mol) for 1h30. The catalyst was then filtered and washed with THF. Solvents were evaporated under reduced pressure to afford compound **222** as a white solid (295 mg, 98%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for $C_{17}H_{23}NO_{11}Na$: 440.1169, found : 440.1157

NMR 1H ($CDCl_3$, 400MHz)

δ (ppm) 7.25 (d, $J_{NH,H5} = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, NH), 6.43 (s, 1H, OH), 5.23 (ddd, $J_{H8,H7} = 8.2 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9b} = 4.6 \text{ Hz}$, $J_{H8,H9a} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 5.08-5.04 (m, 1H, H-4), 4.63 (d, $J_{H7,H8} = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.52 (dd, $J_{H9a,H9b} = 13.1 \text{ Hz}$, $J_{H9a,H8} = 2.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9a), 4.22 (dd, $J_{H9b,H9a} = 13.1 \text{ Hz}$, $J_{H9b,H8} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, H-9b), 4.19 (s, 1H, H-6), 4.13-4.08 (m, 1H, H-5), 2.21 (d, $J_{H3eq,H3ax} = 14.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3eq), 2.11 (dd, $J_{H3ax,H3eq} = 14.7 \text{ Hz}$, $J_{H3ax,H4} = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, H-3ax), 2.08, 2.05, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc)

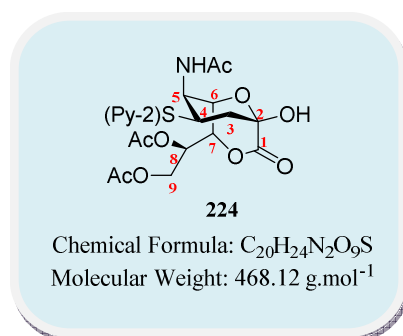
NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz)

δ 171.0, 170.7, 170.4, 169.2, 168.5 (5C, 5CO), 91.0 (C-2), 76.4 (C-7), 71.2 (C-6), 70.8 (C-8), 68.3 (C-4), 61.7 (C-9), 47.9 (C-5), 34.0 (C-3), 22.8 (NCOCH₃), 20.9, 20.7, 20.6 (3C, 3OAc)

$[\alpha]_D^{28} = 63.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

m.p. = 96°C

5-Acetamido-8,9-di-O-acetyl-4-(2'-thiopyridyl)-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranoso-1,7-lactone



Procedure: Compound **224** was obtained as the main product in the thioglycosylation reaction starting from alcohol **222**.

To compound **222** (60.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) in DCM (3.0 mL) was added triethylamine (121 μ L, 0.72 mmol, 5.0 eq), followed by addition of 2-mercaptopyridine (48.0 mL, 0.43 mmol, 3.0 eq) and 2-chloro-*N,N*-dimethylimidazolium chloride (73.0 mg, 0.43 mmol, 3.0 eq). The reaction mixture was stirred for 4h at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue thus obtained was purified by silica gel chromatography (EtOAc/cyclohexane : 8/2 to 1/0) affording product **224** as a white solid (43.0 mg, 64%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₀H₂₄N₂O₉SNa (+MeOH) : 523.1362, found : 523.1369

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 8.41-8.37 (m, 1H, 1H-aro), 7.53-7.46 (m, 1H, 1H-aro), 7.41 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5}$ = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.17-7.13 (m, 1H, 1H-aro), 7.05-7.00 (m, 1H, 1H-aro), 6.88 (s, 1H, OH), 5.25 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7}$ = 8.3 Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}}$ = 3.8 Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}}$ = 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.71 (d, $J_{\text{H}7,\text{H}8}$ = 8.3 Hz, 1H, H-7), 4.58 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}}$ = 12.4 Hz, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8}$ = 2.4 Hz, 1H, H-9a), 4.53-4.44 (m, 2H, H-4, H-5), 4.33 (s, 1H, H-6), 4.19 (dd, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}9\text{a}}$ = 12.4 Hz, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}8}$ = 3.8 Hz, 1H, H-9b), 2.35 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}}$ = 13.5 Hz, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4}$ = 4.3 Hz, 1H, H-3eq), 2.17 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}}$ = 13.5 Hz, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4}$ = 14.0 Hz, 1H, H-3ax), 2.08, 2.05 (s, 3x3H, 3OAc).

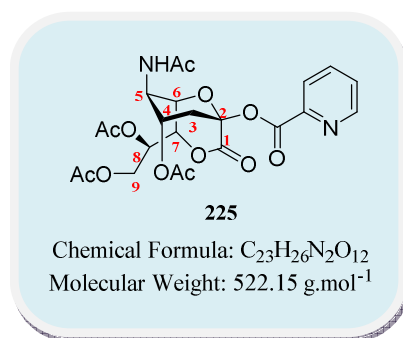
NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ (ppm) 170.7, 170.6, 170.0, 167.4 (4C, 4CO), 156.0, 149.5, 136.6, 123.4, 120.4 (5C, 5C-aro), 93.4 (C-2), 77.0 (C-7), 72.3 (C-6), 70.4 (C-8), 61.3 (C-9), 49.2 (C-5), 38.4 (C-4), 35.5 (C-3), 23.1 (NCOCH₃), 20.9, 20.8 (2C, 2OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ = 41.2 (c = 1.0, CHCl₃)

m.p. = 70°C

5-Acetamido-4,8,9-tri-*O*-acetyl-2-picolinoyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galactonon-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure:

To a solution of **compound 222** (300 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq) in DCM (12.0 mL) under argon were successively added DCC (386 mg, 1.87 mmol, 2.6 eq), DMAP (211 mg, 1.72 mmol, 2.4 eq) and picolinic acid (248 mg, 2.00 mmol, 2.8 eq). The solution was stirred overnight at room temperature. The mixture was then filtered on a pad of celite and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified using silica gel chromatography (EtOAc/acetone : 1/0 to 3/1). Compound **225** was isolated as a white solid (338 mg, 90%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₃H₂₆N₂O₁₂Na : 545.1383, found : 545.1385

NMR ¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ (ppm) 8.76-8.71 (m, 1H, 1H-aro), 8.14-8.08 (m, 1H, 1H-aro), 7.91-7.82 (m, 1H, 1H-aro), 7.56-7.49 (m, 1H, 1H-aro), 6.89 (d, $J_{\text{NH},\text{H}5}$ = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.56 (ddd, $J_{\text{H}8,\text{H}7}$ = 8.6 Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{b}}$ = 4.1 Hz, $J_{\text{H}8,\text{H}9\text{a}}$ = 2.4 Hz, 1H, H-8), 5.20-5.15 (m, 1H, H-4), 4.79 (dd, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}9\text{b}}$ = 12.7 Hz, $J_{\text{H}9\text{a},\text{H}8}$ = 2.4 Hz, 1H, H-9a), 4.72 (d, $J_{\text{H}7,\text{H}8}$ = 8.6 Hz, 1H, H-7), 4.38 (dd, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}9\text{a}}$ = 12.7 Hz, $J_{\text{H}9\text{b},\text{H}8}$ = 4.1 Hz, 1H, H-9b), 4.35 (s, 1H, H-6), 4.28-4.23 (m, 1H, H-5), 2.53 (dd, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}3\text{ax}}$ = 15.0 Hz, $J_{\text{H}3\text{eq},\text{H}4}$ = 2.4 Hz, 1H, H-3eq), 2.45 (dd, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}3\text{eq}}$ = 15.0 Hz, $J_{\text{H}3\text{ax},\text{H}4}$ = 4.4 Hz, 1H, H-3ax), 2.10, 2.09, 2.07, 2.02 (s, 4x3H, 4OAc).

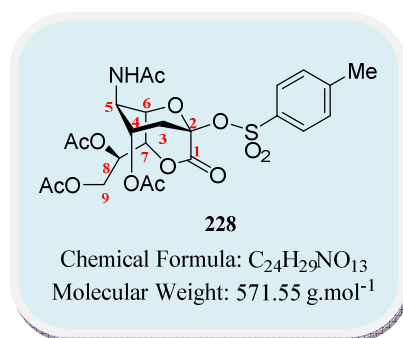
NMR ¹³C (CDCl₃, 75MHz)

δ (ppm) 170.7, 169.9, 169.1, 164.3, 162.2 (6C, 6CO), 150.0, 145.9, 137.3, 128.0, 126.2 (5C, 5C-aro), 92.3 (C-2), 76.4 (C-7), 72.0 (C-6), 70.4 (C-8), 67.8 (C-4), 61.4 (C-9), 48.4 (C-5), 33.0 (C-3), 23.0 (NCOCH₃), 21.0, 20.8 (3C, 3OAc)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ = 46.5 (c = 1.3, CHCl₃)

m.p. = 98°C

5-Acetamido-4,8,9-tri-*O*-acetyl-2-tosyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-non-2-ulopyranosono-1,7-lactone



Procedure:

To a solution of the **alcohol 222** (50.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) in DCM (2.0 mL) were successively added triethylamine (34 μ L, 0.24 mmol, 2.0 eq), a catalytic amount of DMAP and tosylchloride (45.0 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq). The reaction mixture was stirred for 1h at room temperature. The evolution of the reaction was monitored by TLC (EtOAc). Saturated aqueous NaHCO₃ solution (2.0 mL) was added to the mixture and the aqueous layer was extracted twice by DCM. Organic layers were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc) and the product **228** was obtained as a white solid (65.0 mg, 95%).

H.R.M.S. (ESI, m/z)

Calculated for C₂₄H₂₉NO₁₃Na : 594.1257, found : 594.1260

NMR ¹H (CDCl₃, 360MHz)

δ (ppm) 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2H-aro), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2H-aro), 6.60 (d, J_{NH,H5} = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.58 (ddd, J_{H8,H7} = 8.3 Hz, J_{H8,H9b} = 4.0 Hz, J_{H8,H9a} = 2.7 Hz, 1H, H-8), 5.12-5.08 (m, 1H, H-4), 4.72 (dd, J_{H9a,H9b} = 12.5 Hz, J_{H9a,H8} = 2.7 Hz, 1H, H-9a), 4.71 (d, J_{H7,H8} = 8.3 Hz, 1H, H-7), 4.43 (s, 1H, H-6), 4.33 (dd, J_{H9b,H9a} = 12.5 Hz, J_{H9b,H8} = 4.0 Hz, 1H, H-9b), 4.26-4.21 (m, 1H, H-5), 2.45 (s, 3H, Me), 2.34 (dd, J_{H3eq,H3ax} = 14.7 Hz, J_{H3eq,H4} = 1.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.21 (dd, J_{H3ax,H3eq} = 14.7 Hz, J_{H3ax,H4} = 3.8 Hz, 1H, H-3ax), 2.12, 2.10, 2.04 (s, 4x3H, 4OAc).

NMR ¹³C (CDCl₃, 90MHz)

δ 170.4, 169.8, 169.7, 168.7, 164.2 (5C, 5CO), 145.7, 133.6, 129.8, 128.3 (6C, 6C-aro), 96.6 (C-2), 76.4 (C-7), 72.5 (C-6), 70.3 (C-8), 67.7 (C-4), 61.5 (C-9), 48.1 (C-5), 33.0 (C-3), 23.0 (COCH₃), 21.8 (Me), 21.1, 20.7, 20.6 (3C, 3OAc)

[α]_D²⁸ = 19.5 (c = 0.5, CHCl₃)

m.p. = 110°C

Résumé/Abstract

Synthèse de C-sialosides par samariation réductrice : approches inter- et intramoléculaires

Les acides ulosoniques constituent une famille de monosaccharides complexes dont les glycoconjugués présentent des propriétés biologiques importantes. L'acide sialique ou acide *N*-acétylneuraminique (Neu5Ac), membre le plus couramment rencontré de cette famille joue notamment un rôle dans l'infection par le virus *Influenza*. La liaison α -*O*-glycosylée des résidus naturels de Neu5Ac est cependant sensible à l'hydrolyse chimique et enzymatique. La synthèse d'analogues C-glycosylés qui présentent l'avantage d'être non-hydrolysables, constituent alors un axe de recherche de grand intérêt. Les dérivés C-sialylés peuvent être préparés de manière rapide et efficace selon une méthode de couplage de type Reformatsky promue par le diiodure de samarium. Le travail réalisé au cours de cette thèse propose de nouvelles méthodes impliquant l'utilisation de ce métal divalent et permettant un accès rapide à des structures C-sialylées originales.

Les réactions de samariation réductrice réalisées sur des substrats sialylés fonctionnalisés par un groupement amide ont sélectivement conduit, après réduction d'un acétate anomère à l'obtention d' α -C-sialosides. Ces réactions sont réalisées dans les conditions de Barbier et d'excellents rendements ont été obtenus lorsque des cétones cycliques sont utilisées comme partenaire électrophile.

Nous avons également montré qu'il était possible d'appliquer la samariation réductrice à la formation d' α -C-sialylspirolactones. La cyclisation est assurée par réaction de l'intermédiaire réactionnel sur un piège anionique de type cétone introduit sur le sucre grâce à la fonction acide carboxylique en position 2. Cette réaction peut être effectuée au départ de précurseurs porteurs de groupements réductibles acétate ou 2-thiopyridyle.

Finalement, un travail méthodologique nous a permis de développer pour la première fois une synthèse sélective de β -C-sialosides. Sous l'action du samarium divalent en présence d'électrophile, la structure figée $^5\text{C}_2$ du dérivé lactonique bicyclique de l'acide sialique identifié par Ogura en 1988, conduit sélectivement à des produits de couplage de configuration β . Les résultats obtenus par réduction d'un groupement anomère de type tosylate sont les plus encourageants.

Mots clefs : diiodure de samarium, dérivés C-sialylés, réaction de Reformatsky, sialylspirolactones, β -C-sialosides.

C-Sialosides synthesis using samarium diiodide: inter- and intramolecular approaches

Ulosonic acids are a complex monosaccharide family whose glycoconjugates present important biological properties. Sialic acid or *N*-acetylneuraminic acid (Neu5Ac), the most widespread member of this family, plays a crucial role in the infection with the virus *Influenza*. As the α -O-glycosidic bond of Neu5Ac conjugates is sensitive towards chemical and enzymatic hydrolysis, the synthesis of carbonated analogs that are not hydrolysable represents an important subject of research. The aim of our project was to develop new synthetic methods using samarium diiodide in order to obtain original C-sialylated structures. These derivatives can be easily prepared using Reformatsky coupling reactions promoted by this very efficient reductive reagent.

Reductive samariation conditions applied to sialylated substrates functionalized by an amide group, selectively led to α -C-sialosides, *via* the reduction of the anomeric acetate group. These reactions were performed at room temperature under Barbier conditions and excellent yields of coupling products were obtained using ketones as electrophilic partner.

We have also demonstrated that reductive samariation could be applied to the synthesis of α -C-sialylspirolactones. The Sm(II) mediated cyclizations were enable by reactions of the anomeric organometallic intermediates with keto anionic traps linked to the sugar *via* esterification of the carboxylic acid function of sialic acid derivatives. These reactions were conducted starting from sugar derivatives either with acetate or 2-thiopyridyle reducible groups in anomeric position.

Finally, we have developed a new and selective synthesis of β -C-sialosides. Submitted to samarium diiodide in presence of electrophile, the conformationally restricted 5C_2 bicyclic lactonic silalyl derivative described by Ogura in 1988, selectively led to β -coupling products. Our last results obtained from reductions of the anomeric tosylale group were the most promising.

Key words : samarium diiodide, C-sialylated derivatives, Reformatsky's reaction, sialylspirolactones, β -C-sialosides.